

日 本 国 特 許 庁
PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 1999年 2月12日

出 願 番 号
Application Number: 平成11年特許願第033863号

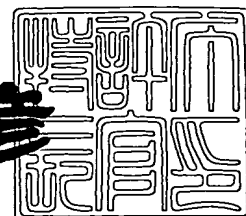
出 願 人
Applicant(s): 三共株式会社



2000年 2月 4日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Patent Office

近 藤 隆 彦



出証番号 出証特 2000-3004411

【書類名】 特許願
【整理番号】 99011SB
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 C07H 19/06

【発明者】

【住所又は居所】 東京都品川区広町 1 丁目 2 番 5 8 号 三共株式会社内

【氏名】 金子 正勝

【発明者】

【住所又は居所】 東京都品川区広町 1 丁目 2 番 5 8 号 三共株式会社内

【氏名】 森田 浩司

【発明者】

【住所又は居所】 奈良県奈良市千代ヶ丘 2 丁目 2 - 1 8

【氏名】 今西 武

【特許出願人】

【識別番号】 000001856

【氏名又は名称】 三共株式会社

【代理人】

【識別番号】 100081400

【弁理士】

【氏名又は名称】 大野 彰夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100092716

【弁理士】

【氏名又は名称】 中田 ▲やす▼雄

【選任した代理人】

【識別番号】 100096666

【弁理士】

【氏名又は名称】 室伏 良信

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 010216

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9704937

【包括委任状番号】 9704935

【包括委任状番号】 9704936

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

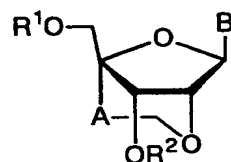
【発明の名称】 新規ヌクレオシド類縁体

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式

【化 1】



(1)

[式中、 R^1 及び R^2 は、同一又は異なって、水素原子又は保護基を示し、

Aは、炭素数 1 乃至 4 個のアルキレン基を示し、

Bは、下記 α 群から選択される置換基を有してもよいプリン-9-イル又は 2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリミジン-1-イル基を示す。] で表わされる化合物。

(α 群)

保護されていてもよい水酸基、

炭素数 1 乃至 4 個のアルコキシ基、

保護されていてもよいメルカプト基、

炭素数 1 乃至 4 個のアルキルチオ基、

炭素数 1 乃至 4 個のアルコキシ基、

保護されていてもよいアミノ基、

炭素数 1 乃至 4 個のアルキル基で置換されていてもよいモノ若しくはジアルキルアミノ基、

炭素数 1 乃至 4 個のアルキル基、及び、

ハロゲン原子。

【請求項 2】

R^1 が、水素原子、脂肪族アシル基、芳香族アシル基、1乃至3個のアリール基で置換されたメチル基、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン若しくはシアノ基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換されたメチル基、又は、シリル基である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^1 が、水素原子、アセチル基、ベンゾイル基、ベンジル基、p-メトキシベンゾイル基又はtert-ブチルジフェニルシリル基である、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

R^2 が、水素原子、脂肪族アシル基、芳香族アシル基、1乃至3個のアリール基で置換されたメチル基、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン若しくはシアノ基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換されたメチル基又はシリル基である、請求項1乃至3に記載の化合物。

【請求項5】

R^2 が、水素原子、アセチル基、ベンゾイル基、ベンジル基、p-メトキシベンゾイル基又はtert-ブチルジフェニルシリル基である、請求項1乃至3に記載の化合物。

【請求項6】

Aが、メチレン基である、請求項1乃至5に記載の化合物。

【請求項7】

Bが、アミノ基が保護されていてもよい6-アミノプリン-9-イル（すなわち、アデニル）、2, 6-ジアミノプリン-9-イル、アミノ基が保護されていてもよい2-アミノ-6-クロロプリン-9-イル、アミノ基が保護されていてもよい2-アミノ-6-フルオロプリン-9-イル、アミノ基が保護されていてもよい2-アミノ-6-ブロモプリン-9-イル、アミノ基が保護されていてもよい2-アミノ-6-ヒドロキシプリン-9-イル（すなわち、グアニル）、6-アミノ-2-メトキシプリン-9-イル、6-アミノ-2-クロロプリン-9-イル、6-アミノ-2-フルオロプリン-9-イル、2, 6-ジメトキシプリン-9-イル、2, 6-ジクロロプリン-9-イル、6-メルカプトプリン

ー9-イル、アミノ基が保護されていてもよい2-オキソ-4-アミノ-1, 2-ジヒドロピリミジン-1-イル（すなわち、シトシニル）、アミノ基が保護されていてもよい2-オキソ-4-アミノ-5-フルオロ-1, 2-ジヒドロピリミジン-1-イル、4-アミノ-2-オキソ-5-クロロ-1, 2-ジヒドロピリミジン-1-イル、2-オキソ-4-メトキシ-1, 2-ジヒドロピリミジン-1-イル、2-オキソ-4-メルカプト-1, 2-ジヒドロピリミジン-1-イル、2, 4-ジヒドロキシ-5-メチルピリミジン-1-イル（すなわち、チミニル）又は4-アミノ-5-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリミジン-1-イル基である、請求項1乃至6に記載の化合物。

【請求項8】

Bが、6-ベンゾイルアミノプリン-9-イル、アデニニル、2-イソブチルアミノ-6-ヒドロキシプリン-9-イル、グアニニル、2-オキソ-4-ベンゾイルアミノ-1, 2-ジヒドロピリミジン-1-イル、シトシニル又はチミニル基である、請求項1乃至6に記載の化合物。

【請求項9】

下記群から選択される化合物；

- 2'-O, 4'-C-エチレングアノシン、
- 2'-O, 4'-C-エチレンアデノシン、
- 3', 5'-ジ-O-ベンジル-2'-O, 4'-C-エチレン-6-N-ベンゾイルアデノシン、
- 3', 5'-ジ-O-ベンジル-2'-O, 4'-C-エチレン-2-N-イソブチルルグアノシン、
- 5'-ジメトキシトリチル-2'-O, 4'-C-エチレン-6-N-ベンゾイルアデノシン、
- 5'-ジメトキシトリチル-2'-O, 4'-C-エチレン-2-N-イソブチルルグアノシン、
- 2'-O, 4'-C-エチレン-2-N-イソブチルルグアノシン、
- 2'-O, 4'-C-エチレン-6-N-ベンゾイルアデノシン、
- 2'-O, 4'-C-エチレンウリジン、

2' -O, 4' -C-エチレンチミジン、
2' -O, 4' -C-エチレンシチジン、
2' -O, 4' -C-エチレン-5-メチルシチジン、
3' , 5' -ジ-O-ベンジル-2' -O, 4' -C-エチレンウリジン、
5' -ジメトキシトリチル-2' -O, 4' -C-エチレンウリジン、
3' , 5' -ジ-O-ベンジル-2' -O, 4' -C-エチレンチミジン、
5' -ジメトキシトリチル-2' -O, 4' -C-エチレンチミジン、
3' , 5' -ジ-O-ベンジル-2' -O, 4' -C-エチレン-4-N-ベンゾイルシチジン、
5' -ジメトキシトリチル-2' -O, 4' -C-エチレン-4-N-ベンゾイルシチジン、
3' , 5' -ジ-O-ベンジル-2' -O, 4' -C-エチレン-4-N-ベンゾイル-5-メチルシチジン、
5' -ジメトキシトリチル-2' -O, 4' -C-エチレン-4-N-ベンゾイル-5-メチルシチジン、
2' -O, 4' -C-エチレン-4-N-ベンゾイルシチジン、
2' -O, 4' -C-エチレン-4-N-ベンゾイル-5-メチルシチジン。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、優れたアンチセンス又はアンチジーン活性を有し、かつ、生体内で安定な、非天然型の修飾オリゴヌクレオチドを製造するための新規なヌクレオシド類縁体に関する。

【0002】

【従来の技術】

優れたアンチセンス又はアンチジーン活性を有し、かつ、生体内で安定な、オリゴヌクレオチドは、有用な医薬として期待される。
しかしながら、天然型オリゴヌクレオチドは、血液中や細胞内に存在する各種ヌクレアーゼにより、速やかに分解されてしまうことが知られている。

【 0 0 0 3 】

これらの欠点を克服すべく、種々の非天然型の修飾オリゴヌクレオチドが製造され、それらを医薬として、開発する試みがなされている。すなわち、例えば、オリゴヌクレオチドのホスホジエステル結合内のリン原子と結合する酸素原子を硫黄原子に置換したもの、該酸素原子をメチル基に置換したもの、該酸素原子をホウ素原子に置換したもの、オリゴヌクレオチドの糖部分や塩基部分を化学修飾したもの等が知られている。例えば、ISIS社は、ヒトサイトメガロウイルス性網膜炎の治療薬として、チオエート型オリゴヌクレオチドであるISIS2922を開発し、米国で販売している。

【 0 0 0 4 】

しかしながら、上記の非天然型の修飾オリゴヌクレオチドにおける、アンチセンス又はアンチジーン活性の強さ、すなわち、DNA又はm-RNAとの安定な相補鎖形成能や、各種ヌクレアーゼに対する安定性、生体内の各種蛋白質と非特異的に結合することによる副作用の発現等を考慮すると、さらに優れたアンチセンス又はアンチジーン活性を有し、生体内で安定で、かつ、副作用の発現の少ない非天然型の修飾オリゴヌクレオチドが望まれる。

【 0 0 0 5 】

【発明が解決しようとする課題】

本発明者等は、優れたアンチセンス又はアンチジーン活性を有し、生体内で安定で、副作用の発現の少ない非天然型の修飾オリゴヌクレオチドを製造するための新規なヌクレオシド類縁体につき、永年に亘り、鋭意研究を行なった結果、分子内エーテル結合を有するヌクレオシド誘導体が、該修飾オリゴヌクレオチドを製造するための重要中間体として有用であることを見出し、本発明を完成した。

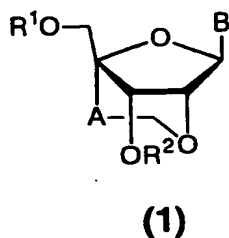
【 0 0 0 6 】

【課題を解決するための手段】

本発明の新規ヌクレオシド類縁体は
一般式

【 0 0 0 7 】

【化 2】



【0 0 0 8】

[式中、 R^1 及び R^2 は、同一又は異なって、水素原子又は保護基を示し、

Aは、炭素数 1 乃至 4 個のアルキレン基を示し、

Bは、下記 α 群から選択される置換基を有していてもよいプリン-9-イル又は 2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリミジン-1-イル基を示す。] で表わされる化合物である。

(α 群)

保護されていてもよい水酸基、

炭素数 1 乃至 4 個のアルコキシ基、

保護されていてもよいメルカプト基、

炭素数 1 乃至 4 個のアルキルチオ基、

保護されていてもよいアミノ基、

炭素数 1 乃至 4 個のアルキル基で置換されていてもよいモノ若しくはジアルキルアミノ基、

炭素数 1 乃至 4 個のアルキル基、及び、

ハロゲン原子。

【0 0 0 9】

上記式 (1) 中、Aの「炭素数 1 乃至 4 個のアルキレン基」としては、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン基をあげることができ、好適には、メチレン基である。

【0 0 1 0】

上記式 (1) 中、 R^1 及び R^2 の「保護基」並びに α 群の「保護されていてもよ

い水酸基」の保護基としては、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ピバロイル、バレリル、イソバレリル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、3-メチルノナノイル、8-メチルノナノイル、3-エチルオクタノイル、3, 7-ジメチルオクタノイル、ウンデカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、1-メチルペンタデカノイル、14-メチルペンタデカノイル、13, 13-ジメチルテトラデカノイル、ヘプタデカノイル、15-メチルヘキサデカノイル、オクタデカノイル、1-メチルヘプタデカノイル、ノナデカノイル、アイコサノイル及びヘナイコサノイルのようなアルキルカルボニル基、スクシノイル、グルタロイル、アジポイルのようなカルボキシ化アルキルカルボニル基、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチルのようなハロゲノ低級アルキルカルボニル基、メトキシアセチルのような低級アルコキシ低級アルキルカルボニル基、(E)-2-メチル-2-ブテノイルのような不飽和アルキルカルボニル基等の「脂肪族アシル基」；

ベンゾイル、 α -ナフトイル、 β -ナフトイルのようなアリールカルボニル基、2-ブロモベンゾイル、4-クロロベンゾイルのようなハロゲノアリールカルボニル基、2, 4, 6-トリメチルベンゾイル、4-トルオイルのような低級アルキル化アリールカルボニル基、4-アニソイルのような低級アルコキシ化アリールカルボニル基、2-カルボキシベンゾイル、3-カルボキシベンゾイル、4-カルボキシベンゾイルのようなカルボキシ化アリールカルボニル基、4-ニトロベンゾイル、2-ニトロベンゾイルのようなニトロ化アリールカルボニル基；2-(メトキシカルボニル)ベンゾイルのような低級アルコキシカルボニル化アリールカルボニル基、4-フェニルベンゾイルのようなアリール化アリールカルボニル基等の「芳香族アシル基」；

テトラヒドロピラン-2-イル、3-ブロモテトラヒドロピラン-2-イル、4-メトキシテトラヒドロピラン-4-イル、テトラヒドロチオピラン-2-イル、4-メトキシテトラヒドロチオピラン-4-イルのような「テトラヒドロピラニル又はテトラヒドロチオピラニル基」；テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロチオフラン-2-イルのような「テトラヒドロフラニル又はテトラヒドロチオフラニル

基」；

トリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、メチルジイソプロピルシリル、メチルジ-*t*-ブチルシリル、トリイソプロピルシリルのようなトリ低級アルキルシリル基、ジフェニルメチルシリル、ジフェニルブチルシリル、ジフェニルイソプロピルシリル、フェニルジイソプロピルシリルのような1乃至2個のアリール基で置換されたトリ低級アルキルシリル基等の「シリル基」；

メトキシメチル、1，1-ジメチル-1-メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、ブトキシメチル、*t*-ブトキシメチルのような「低級アルコキシメチル基」；

2-メトキシエトキシメチルのような「低級アルコキシ化低級アルコキシメチル基」；

2，2，2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチルのような「ハロゲン低級アルコキシメチル」；

1-エトキシエチル、1-(イソプロポキシ)エチルのような「低級アルコキシ化エチル基」；

2，2，2-トリクロロエチルのような「ハロゲン化エチル基」；

ベンジル、 α -ナフチルメチル、 β -ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、 α -ナフチルジフェニルメチル、9-アンスリルメチルのような「1乃至3個のアリール基で置換されたメチル基」；

4-メチルベンジル、2，4，6-トリメチルベンジル、3，4，5-トリメチルベンジル、4-メトキシベンジル、4-メトキシフェニルジフェニルメチル、4，4'-ジメトキシトリフェニルメチル、2-ニトロベンジル、4-ニトロベンジル、4-クロロベンジル、4-ブロモベンジル、4-シアノベンジルのような「低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、シアノ基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換されたメチル基」；

メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニルのような「低級アルコキシカルボニル基」；

2，2，2-トリクロロエトキシカルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカ

ルボニルのような「ハロゲン又はトリ低級アルキルシリル基で置換された低級アルコキシカルボニル基」；

ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニルのような「アルケニルオキシカルボニル基」；

ベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、3, 4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニルのような1乃至2個の「低級アルコキシ又はニトロ基でアリール環が置換されていてもよいアラルキルオキシカルボニル基」をあげることができ、

✓ R¹においては、好適には、「脂肪族アシル基」、「芳香族アシル基」、「1乃至3個のアリール基で置換されたメチル基」、「低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、シアノ基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換されたメチル基」又は「シリル基」であり、さらに、好適には、アセチル基、ベンゾイル基、ベンジル基、p-メトキシベンゾイル基又はtert-ブチルジフェニルシリル基であり、

R²においては、好適には、「脂肪族アシル基」、「芳香族アシル基」、「1乃至3個のアリール基で置換されたメチル基」、「低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、シアノ基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換されたメチル基」又は「シリル基」であり、さらに、好適には、アセチル基、ベンゾイル基、ベンジル基、p-メトキシベンゾイル基又はtert-ブチルジフェニルシリル基であり、

α群の「保護されていてもよい水酸基」においては、好適には、「脂肪族アシル基」又は「芳香族アシル基」であり、さらに好適には、ベンゾイル基である。

【0011】

上記式中(1)中、α群の「炭素数1乃至4個のアルコキシ基」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシ又はtert-ブトキシをあげることができ、好適には、メトキシ又はエトキシ基である。

【0012】

上記式(1)中、 α 群の「保護されていてもよいメルカプト基」の保護基としては、例えば、上記水酸基の保護基としてあげたものの他、メチルチオ、エチルチオ、tert-ブチルチオのようなアルキルチオ基、ベンジルチオのようなアリールチオ基等の「ジスルフィドを形成する基」をあげることができ、好適には、「脂肪族アシル基」又は「芳香族アシル基」であり、さらに、好適には、ベンゾイル基である。

【0013】

上記式中(1)中、 α 群の「炭素数1乃至4個のアルキルチオ基」としては、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、s-ブチルチオ、tert-ブチルチオをあげることができ、好適には、メチルチオ又はエチルチオ基である。

【0014】

上記式(1)中、 α 群の「保護されていてもよいアミノ基」の保護基としては、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ピバロイル、バレリル、イソバレリル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、3-メチルノナノイル、8-メチルノナノイル、3-エチルオクタノイル、3,7-ジメチルオクタノイル、ウンデカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、1-メチルペンタデカノイル、14-メチルペンタデカノイル、13,13-ジメチルテトラデカノイル、ヘプタデカノイル、15-メチルヘキサデカノイル、オクタデカノイル、1-メチルヘプタデカノイル、ノナデカノイル、アイコサノイル及びヘナイコサノイルのようなアルキルカルボニル基、スクシノイル、グルタロイル、アジポイルのようなカルボキシ化アルキルカルボニル基、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチルのようなハロゲン低級アルキルカルボニル基、メトキシアセチルのような低級アルコキシ低級アルキルカルボニル基、(E)-2-メチル-2-ブテノイルのような不飽和アルキルカルボニル基等の「脂肪族アシル基」；

ベンゾイル、 α -ナフトイル、 β -ナフトイルのようなアリールカルボニル基、2-ブロモベンゾイル、4-クロロベンゾイルのようなハロゲンアリールカル

ボニル基、2, 4, 6-トリメチルベンゾイル、4-トルオイルのような低級アルキル化アリールカルボニル基、4-アニソイルのような低級アルコキシ化アリールカルボニル基、2-カルボキシベンゾイル、3-カルボキシベンゾイル、4-カルボキシベンゾイルのようなカルボキシ化アリールカルボニル基、4-ニトロベンゾイル、2-ニトロベンゾイルのようなニトロ化アリールカルボニル基；2-(メトキシカルボニル)ベンゾイルのような低級アルコキシカルボニル化アリールカルボニル基、4-フェニルベンゾイルのようなアリール化アリールカルボニル基等の「芳香族アシル基」；

メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニルのような「低級アルコキシカルボニル基」；

2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカルボニルのような「ハロゲン又はトリ低級アルキルシリル基で置換された低級アルコキシカルボニル基」；

ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニルのような「アルケニルオキシカルボニル基」；

ベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、3, 4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニルのような1乃至2個の「低級アルコキシ又はニトロ基でアリール環が置換されていてもよいアラルキルオキシカルボニル基」をあげることができ、好適には、「脂肪族アシル基」又は「芳香族アシル基」であり、さらに好適には、ベンゾイル基である。

【0015】

上記式中(1)中、 α 群の「炭素数1乃至4個のアルキル基で置換されていてもよいモノ若しくはジアルキルアミノ基」としては、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、*s*-ブチルアミノ、*tert*-ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジイソブチルアミノ、ジ(*s*-ブチル)アミノ、ジ(*tert*-ブチル)アミノをあげることができ、好適には、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ又はジエチルア

ミノ基である。

【0016】

上記式中(1)中、 α 群の「炭素数1乃至4個のアルキルチオ基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、tert-ブチルをあげることができ、好適には、メチル又はエチル基である。

【0017】

上記式中(1)中、 α 群の「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子をあげることができ、好適には、フッ素原子又は塩素原子である。

【0018】

上記 α 群中、好適なものとしては、
「プリン-9-イル基」については、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよいメルカプト基又は炭素数1乃至4個のアルコキシ基及びハロゲンであり、特に好適には、保護されていてもよいアミノ基（特に、ベンゾイルアミノ基）又は水酸基である。

【0019】

「2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリミジン-1-イル基」については、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよいメルカプト基、保護されていてもよいアルコキシ基又は炭素数1乃至4個のアルキル基及びハロゲンであり、さらに好適には、水酸基、保護されていてもよいアミノ基（特に、ベンゾイルアミノ基）又はメチル基である。

【0020】

上記式(1)中、Bの「置換基を有していてもよいプリン-9-イル」全体で、好適な基は、アミノ基が保護されていてもよい6-アミノプリン-9-イル（すなわち、アデニル）、2, 6-ジアミノプリン-9-イル、アミノ基が保護されていてもよい2-アミノ-6-クロロプリン-9-イル、アミノ基が保護されていてもよい2-アミノ-6-フルオロプリン-9-イル、アミノ基が保護されていてもよい2-アミノ-6-ブロモプリン-9-イル、アミノ基が保護され

ていてもよい 2-アミノ-6-ヒドロキシプリン-9-イル（すなわち、グアニニル）、6-アミノ-2-メトキシプリン-9-イル、6-アミノ-2-クロロプリン-9-イル、6-アミノ-2-フルオロプリン-9-イル、2, 6-ジメトキシプリン-9-イル、2, 6-ジクロロプリン-9-イル又は 6-メルカプトプリン-9-イル基であり、さらに好適には、6-ベンゾイルアミノプリン-9-イル、アデニニル、2-イソブチリルアミノ-6-ヒドロキシプリン-9-イル又はグアニニル基である。

【0021】

上記式（1）中、Bの「置換基を有していてもよい 2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリミジン-1-イル」全体で、好適な基は、アミノ基が保護されていてもよい 2-オキソ-4-アミノ-1, 2-ジヒドロピリミジン-1-イル（すなわち、シトシニル）、アミノ基が保護されていてもよい 2-オキソ-4-アミノ-5-フルオロ-1, 2-ジヒドロピリミジン-1-イル、4-アミノ-2-オキソ-5-クロロ-1, 2-ジヒドロピリミジン-1-イル、2-オキソ-4-メトキシ-1, 2-ジヒドロピリミジン-1-イル、2-オキソ-4-メルカプト-1, 2-ジヒドロピリミジン-1-イル又は 2, 4-ジヒドロキシ-5-メチルピリミジン-1-イル（すなわち、チミニル）基であり、さらに好適には、2-オキソ-4-ベンゾイルアミノ-1, 2-ジヒドロピリミジン-1-イル、シトシニル、チミニル又は 4-アミノ-5-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリミジン-1-イル基である。

【0022】

本発明の化合物（1）のうち、好適な化合物としては、

<1>R¹が、水素原子、脂肪族アシル基、芳香族アシル基、1乃至3個のアリール基で置換されたメチル基、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン若しくはシアノ基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換されたメチル基、又は、シリル基である化合物、

<2>R¹が、水素原子、アセチル基、ベンゾイル基、ベンジル基、p-メトキシベンゾイル基又はtert-ブチルジフェニルシリル基である化合物

<3>R²が、水素原子、脂肪族アシル基、芳香族アシル基、1乃至3個のア

リール基で置換されたメチル基、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン若しくはシアノ基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換されたメチル基又はシリル基である化合物、

<4>R²が、水素原子、アセチル基、ベンゾイル基、ベンジル基、p-メトキシベンゾイル基又はtert-ブチルジフェニルシリル基である化合物、

<5>Aが、メチレン基である化合物、

<6>Bが、アミノ基が保護されていてもよい6-アミノプリン-9-イル（すなわち、アデニル）、2, 6-ジアミノプリン-9-イル、アミノ基が保護されていてもよい2-アミノ-6-クロロプリン-9-イル、アミノ基が保護されていてもよい2-アミノ-6-フルオロプリン-9-イル、アミノ基が保護されていてもよい2-アミノ-6-ブロモプリン-9-イル、アミノ基が保護されていてもよい2-アミノ-6-ヒドロキシプリン-9-イル（すなわち、グアニル）、6-アミノ-2-メトキシプリン-9-イル、6-アミノ-2-クロロプリン-9-イル、6-アミノ-2-フルオロプリン-9-イル、2, 6-ジメトキシプリン-9-イル、2, 6-ジクロロプリン-9-イル、6-メルカプトプリン-9-イル、アミノ基が保護されていてもよい2-オキソ-4-アミノ-1, 2-ジヒドロピリミジン-1-イル（すなわち、シトシル）、アミノ基が保護されていてもよい2-オキソ-4-アミノ-5-フルオロ-1, 2-ジヒドロピリミジン-1-イル、4-アミノ-2-オキソ-5-クロロ-1, 2-ジヒドロピリミジン-1-イル、2-オキソ-4-メトキシ-1, 2-ジヒドロピリミジン-1-イル、2-オキソ-4-メルカプト-1, 2-ジヒドロピリミジン-1-イル、2, 4-ジヒドロキシ-5-メチルピリミジン-1-イル（すなわち、チミル）又は4-アミノ-5-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリミジン-1-イル基である化合物、

<7>Bが、6-ベンゾイルアミノプリン-9-イル、アデニル、2-イソブチリルアミノ-6-ヒドロキシプリン-9-イル、グアニル、2-オキソ-4-ベンゾイルアミノ-1, 2-ジヒドロピリミジン-1-イル、シトシル又はチミル基である化合物をあげることができる。

【0023】

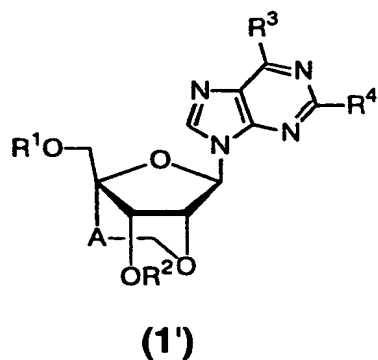
本発明の上記式（１）の化合物に包含される、具体的な化合物を表 1 及び表 2 に例示する。但し、本発明の化合物は、これらに限定されるものではない。

【 0 0 2 4 】

表 1 及び表 2 において、Me は、メチル基を示し、Bn は、ベンジル基を示し、Bz は、ベンゾイル基を示し、PMB は、p-メトキシベンジル基を示し、Tr は、トリフェニルメチル基を示し、MMTr は、4-メトキシトリフェニルメチル基を示し、DMTr は、4, 4'-ジメトキシトリフェニルメチル基を示し、TMTr は、4, 4', 4''-トリメトキシトリフェニルメチル基を示し、TMS は、トリメチルシリル基を示し、TBDMs は、tert-ブチルジメチルシリル基を示し、TBDPS は、tert-ブチルジフェニルシリル基を示し、TIPS は、トリイソプロピルシリル基を示す。

【 0 0 2 5 】

【化 3】



【 0 0 2 6 】

【表 1】

例 示

化合物

番 号	A	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
1-1	CH ₂	H	H	H	H
1-2	CH ₂	H	H	H	NH ₂

1-3	CH ₂	H	H	H	OH
1-4	CH ₂	H	H	OH	H
1-5	CH ₂	H	H	OH	NH ₂
1-6	CH ₂	H	H	OH	OH
1-7	CH ₂	H	H	NH ₂	H
1-8	CH ₂	H	H	NH ₂	NH ₂
1-9	CH ₂	H	H	NH ₂	Cl
1-10	CH ₂	H	H	NH ₂	F
1-11	CH ₂	H	H	NH ₂	Br
1-12	CH ₂	H	H	NH ₂	OH
1-13	CH ₂	H	H	OMe	H
1-14	CH ₂	H	H	OMe	OMe
1-15	CH ₂	H	H	OMe	NH ₂
1-16	CH ₂	H	H	Cl	H
1-17	CH ₂	H	H	Br	H
1-18	CH ₂	H	H	F	H
1-19	CH ₂	H	H	Cl	Cl
1-20	CH ₂	H	H	SH	H
1-21	CH ₂	Bn	H	NHBz	H
1-22	CH ₂	Bn	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
1-23	CH ₂	Bn	Bn	NHBz	H
1-24	CH ₂	Bn	Bn	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
1-25	CH ₂	PMB	H	NHBz	H
1-26	CH ₂	PMB	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
1-27	CH ₂	PMB	PMB	NHBz	H
1-28	CH ₂	PMB	PMB	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
1-29	CH ₂	Tr	H	NHBz	H
1-30	CH ₂	MMTr	H	NHBz	H
1-31	CH ₂	DMTr	H	NHBz	H

1-32	CH ₂	TMTr	H	NHBz	H
1-33	CH ₂	Tr	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
1-34	CH ₂	MMTr	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
1-35	CH ₂	DMTr	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
1-36	CH ₂	TMTr	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
1-37	CH ₂	TMS	H	NHBz	H
1-38	CH ₂	TBDMS	H	NHBz	H
1-39	CH ₂	TBDPS	H	NHBz	H
1-40	CH ₂	TIPS	H	NHBz	H
1-41	CH ₂	TMS	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
1-42	CH ₂	TBDMS	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
1-43	CH ₂	TBDPS	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
1-44	CH ₂	TIPS	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
1-45	(CH ₂) ₂	H	H	H	H
1-46	(CH ₂) ₂	H	H	H	NH ₂
1-47	(CH ₂) ₂	H	H	H	OH
1-48	(CH ₂) ₂	H	H	OH	H
1-49	(CH ₂) ₂	H	H	OH	NH ₂
1-50	(CH ₂) ₂	H	H	OH	OH
1-51	(CH ₂) ₂	H	H	NH ₂	H
1-52	(CH ₂) ₂	H	H	NH ₂	NH ₂
1-53	(CH ₂) ₂	H	H	NH ₂	Cl
1-54	(CH ₂) ₂	H	H	NH ₂	F
1-55	(CH ₂) ₂	H	H	NH ₂	Br
1-56	(CH ₂) ₂	H	H	NH ₂	OH
1-57	(CH ₂) ₂	H	H	OMe	H
1-58	(CH ₂) ₂	H	H	OMe	OMe
1-59	(CH ₂) ₂	H	H	OMe	NH ₂
1-60	(CH ₂) ₂	H	H	Cl	H

1-61	(CH ₂) ₂	H	H	Br	H
1-62	(CH ₂) ₂	H	H	F	H
1-63	(CH ₂) ₂	H	H	Cl	Cl
1-64	(CH ₂) ₂	H	H	SH	H
1-65	(CH ₂) ₂	Bn	H	NHBz	H
1-66	(CH ₂) ₂	Bn	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
1-67	(CH ₂) ₂	Bn	Bn	NHBz	H
1-68	(CH ₂) ₂	Bn	Bn	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
1-69	(CH ₂) ₂	PMB	H	NHBz	H
1-70	(CH ₂) ₂	PMB	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
1-71	(CH ₂) ₂	PMB	PMB	NHBz	H
1-72	(CH ₂) ₂	PMB	PMB	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
1-73	(CH ₂) ₂	Tr	H	NHBz	H
1-74	(CH ₂) ₂	MMTr	H	NHBz	H
1-75	(CH ₂) ₂	DMTr	H	NHBz	H
1-76	(CH ₂) ₂	TMTr	H	NHBz	H
1-77	(CH ₂) ₂	Tr	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
1-78	(CH ₂) ₂	MMTr	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
1-79	(CH ₂) ₂	DMTr	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
1-80	(CH ₂) ₂	TMTr	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
1-81	(CH ₂) ₂	TMS	H	NHBz	H
1-82	(CH ₂) ₂	TBDMS	H	NHBz	H
1-83	(CH ₂) ₂	TBDPS	H	NHBz	H
1-84	(CH ₂) ₂	TIPS	H	NHBz	H
1-85	(CH ₂) ₂	TMS	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
1-86	(CH ₂) ₂	TBDMS	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
1-87	(CH ₂) ₂	TBDPS	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
1-88	(CH ₂) ₂	TIPS	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
1-89	(CH ₂) ₃	H	H	H	H

1-90	(CH ₂) ₃	H	H	H	NH ₂
1-91	(CH ₂) ₃	H	H	H	OH
1-92	(CH ₂) ₃	H	H	OH	H
1-93	(CH ₂) ₃	H	H	OH	NH ₂
1-94	(CH ₂) ₃	H	H	OH	OH
1-95	(CH ₂) ₃	H	H	NH ₂	H
1-96	(CH ₂) ₃	H	H	NH ₂	NH ₂
1-97	(CH ₂) ₃	H	H	NH ₂	Cl
1-98	(CH ₂) ₃	H	H	NH ₂	F
1-99	(CH ₂) ₃	H	H	NH ₂	Br
1-100	(CH ₂) ₃	H	H	NH ₂	OH
1-101	(CH ₂) ₃	H	H	OMe	H
1-102	(CH ₂) ₃	H	H	OMe	OMe
1-103	(CH ₂) ₃	H	H	OMe	NH ₂
1-104	(CH ₂) ₃	H	H	Cl	H
1-105	(CH ₂) ₃	H	H	Br	H
1-106	(CH ₂) ₃	H	H	F	H
1-107	(CH ₂) ₃	H	H	Cl	Cl
1-108	(CH ₂) ₃	H	H	SH	H
1-109	(CH ₂) ₃	Bn	H	NHBz	H
1-110	(CH ₂) ₃	Bn	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
1-111	(CH ₂) ₃	Bn	Bn	NHBz	H
1-112	(CH ₂) ₃	Bn	Bn	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
1-113	(CH ₂) ₃	PMB	H	NHBz	H
1-114	(CH ₂) ₃	PMB	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
1-115	(CH ₂) ₃	PMB	PMB	NHBz	H
1-116	(CH ₂) ₃	PMB	PMB	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
1-117	(CH ₂) ₃	Tr	H	NHBz	H
1-118	(CH ₂) ₃	MMTr	H	NHBz	H

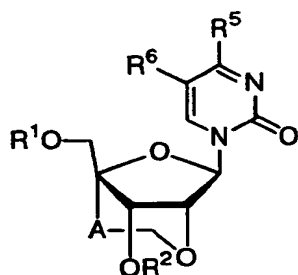
1-119	(CH ₂) ₃	DMTr	H	NHBz	H
1-120	(CH ₂) ₃	TMTr	H	NHBz	H
1-121	(CH ₂) ₃	Tr	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
1-122	(CH ₂) ₃	MMTr	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
1-123	(CH ₂) ₃	DMTr	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
1-124	(CH ₂) ₃	TMTr	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
1-125	(CH ₂) ₃	TMS	H	NHBz	H
1-126	(CH ₂) ₃	TBDMS	H	NHBz	H
1-127	(CH ₂) ₃	TBDPS	H	NHBz	H
1-128	(CH ₂) ₃	TIPS	H	NHBz	H
1-129	(CH ₂) ₃	TMS	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
1-130	(CH ₂) ₃	TBDMS	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
1-131	(CH ₂) ₃	TBDPS	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
1-132	(CH ₂) ₃	TIPS	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
1-133	(CH ₂) ₄	H	H	H	H
1-134	(CH ₂) ₄	H	H	H	NH ₂
1-135	(CH ₂) ₄	H	H	H	OH
1-136	(CH ₂) ₄	H	H	OH	H
1-137	(CH ₂) ₄	H	H	OH	NH ₂
1-138	(CH ₂) ₄	H	H	OH	OH
1-139	(CH ₂) ₄	H	H	NH ₂	H
1-140	(CH ₂) ₄	H	H	NH ₂	NH ₂
1-141	(CH ₂) ₄	H	H	NH ₂	Cl
1-142	(CH ₂) ₄	H	H	NH ₂	F
1-143	(CH ₂) ₄	H	H	NH ₂	Br
1-144	(CH ₂) ₄	H	H	NH ₂	OH
1-145	(CH ₂) ₄	H	H	OMe	H
1-146	(CH ₂) ₄	H	H	OMe	OMe
1-147	(CH ₂) ₄	H	H	OMe	NH ₂

1-148	(CH ₂) ₄	H	H	Cl	H
1-149	(CH ₂) ₄	H	H	Br	H
1-150	(CH ₂) ₄	H	H	F	H
1-151	(CH ₂) ₄	H	H	Cl	Cl
1-152	(CH ₂) ₄	H	H	SH	H
1-153	(CH ₂) ₄	Bn	H	NHBz	H
1-154	(CH ₂) ₄	Bn	H	OH N HCOCH(CH ₃) ₂	
1-155	(CH ₂) ₄	Bn	Bn	NHBz	H
1-156	(CH ₂) ₄	Bn	Bn	OH N HCOCH(CH ₃) ₂	
1-157	(CH ₂) ₄	PMB	H	NHBz	H
1-158	(CH ₂) ₄	PMB	H	OH N HCOCH(CH ₃) ₂	
1-159	(CH ₂) ₄	PMB	PMB	NHBz	H
1-160	(CH ₂) ₄	PMB	PMB	OH N HCOCH(CH ₃) ₂	
1-161	(CH ₂) ₄	Tr	H	NHBz	H
1-162	(CH ₂) ₄	MMTr	H	NHBz	H
1-163	(CH ₂) ₄	DMTr	H	NHBz	H
1-164	(CH ₂) ₄	TMTr	H	NHBz	H
1-165	(CH ₂) ₄	Tr	H	OH N HCOCH(CH ₃) ₂	
1-166	(CH ₂) ₄	MMTr	H	OH N HCOCH(CH ₃) ₂	
1-167	(CH ₂) ₄	DMTr	H	OH N HCOCH(CH ₃) ₂	
1-168	(CH ₂) ₄	TMTr	H	OH N HCOCH(CH ₃) ₂	
1-169	(CH ₂) ₄	TMS	H	NHBz	H
1-170	(CH ₂) ₄	TBDMS	H	NHBz	H
1-171	(CH ₂) ₄	TBDPS	H	NHBz	H
1-172	(CH ₂) ₄	TIPS	H	NHBz	H
1-173	(CH ₂) ₄	TMS	H	OH N HCOCH(CH ₃) ₂	
1-174	(CH ₂) ₄	TBDMS	H	OH N HCOCH(CH ₃) ₂	
1-175	(CH ₂) ₄	TBDPS	H	OH N HCOCH(CH ₃) ₂	
1-176	(CH ₂) ₄	TIPS	H	OH N HCOCH(CH ₃) ₂	

1-177	CH ₂	H	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
1-178	CH ₂	H	H	NHBz	H
1-179	(CH ₂) ₂	H	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
1-180	(CH ₂) ₂	H	H	NHBz	H
1-181	(CH ₂) ₃	H	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
1-182	(CH ₂) ₃	H	H	NHBz	H
1-183	(CH ₂) ₄	H	H	OH	NHCOCH(CH ₃) ₂
1-184	(CH ₂) ₄	H	H	NHBz	H

【0 0 2 7】

【化 4】



(1'')

【0 0 2 8】

【表 2】

例 示

化合物

番 号	A	R ¹	R ²	R ⁵	R ⁶
2-1	CH ₂	H	H	OH	H
2-2	CH ₂	H	H	OH	CH ₃
2-3	CH ₂	H	H	NH ₂	H
2-4	CH ₂	H	H	NH ₂	CH ₃

2-5	CH ₂	H	H	NH ₂	F
2-6	CH ₂	H	H	Cl	H
2-7	CH ₂	H	H	OMe	H
2-8	CH ₂	H	H	SH	H
2-9	CH ₂	Bn	H	OH	H
2-10	CH ₂	Bn	Bn	OH	H
2-11	CH ₂	PMB	H	OH	H
2-12	CH ₂	PMB	PMB	OH	H
2-13	CH ₂	Tr	H	OH	H
2-14	CH ₂	MMTr	H	OH	H
2-15	CH ₂	DMTr	H	OH	H
2-16	CH ₂	TMTr	H	OH	H
2-17	CH ₂	TMS	H	OH	H
2-18	CH ₂	TBDMS	H	OH	H
2-19	CH ₂	TBDPS	H	OH	H
2-20	CH ₂	TIPS	H	OH	H
2-21	CH ₂	Bn	H	OH	CH ₃
2-22	CH ₂	Bn	Bn	OH	CH ₃
2-23	CH ₂	PMB	H	OH	CH ₃
2-24	CH ₂	PMB	PMB	OH	CH ₃
2-25	CH ₂	Tr	H	OH	CH ₃
2-26	CH ₂	MMTr	H	OH	CH ₃
2-27	CH ₂	DMTr	H	OH	CH ₃
2-28	CH ₂	TMTr	H	OH	CH ₃
2-29	CH ₂	TMS	H	OH	CH ₃
2-30	CH ₂	TBDMS	H	OH	CH ₃
2-31	CH ₂	TBDPS	H	OH	CH ₃
2-32	CH ₂	TIPS	H	OH	CH ₃
2-33	CH ₂	Bn	H	NHBz	H

2-34	CH ₂	Bn	Bn	NHBz	H
2-35	CH ₂	PMB	H	NHBz	H
2-36	CH ₂	PMB	PMB	NHBz	H
2-37	CH ₂	Tr	H	NHBz	H
2-38	CH ₂	MTr	H	NHBz	H
2-39	CH ₂	DTr	H	NHBz	H
2-40	CH ₂	TTr	H	NHBz	H
2-41	CH ₂	TMS	H	NHBz	H
2-42	CH ₂	TBDMS	H	NHBz	H
2-43	CH ₂	TBDPS	H	NHBz	H
2-44	CH ₂	TIPS	H	NHBz	H
2-45	CH ₂	Bn	H	NHBz	CH ₃
2-46	CH ₂	Bn	Bn	NHBz	CH ₃
2-47	CH ₂	PMB	H	NHBz	CH ₃
2-48	CH ₂	PMB	PMB	NHBz	CH ₃
2-49	CH ₂	Tr	H	NHBz	CH ₃
2-50	CH ₂	MTr	H	NHBz	CH ₃
2-51	CH ₂	DTr	H	NHBz	CH ₃
2-52	CH ₂	TTr	H	NHBz	CH ₃
2-53	CH ₂	TMS	H	NHBz	CH ₃
2-54	CH ₂	TBDMS	H	NHBz	CH ₃
2-55	CH ₂	TBDPS	H	NHBz	CH ₃
2-56	CH ₂	TIPS	H	NHBz	CH ₃
2-57	(CH ₂) ₂	H	H	OH	H
2-58	(CH ₂) ₂	H	H	OH	CH ₃
2-59	(CH ₂) ₂	H	H	NH ₂	H
2-60	(CH ₂) ₂	H	H	NH ₂	CH ₃
2-61	(CH ₂) ₂	H	H	NH ₂	F
2-62	(CH ₂) ₂	H	H	Cl	H

2-63	(CH ₂) ₂	H	H	OMe	H
2-64	(CH ₂) ₂	H	H	SH	H
2-65	(CH ₂) ₂	Bn	H	OH	H
2-66	(CH ₂) ₂	Bn	Bn	OH	H
2-67	(CH ₂) ₂	PMB	H	OH	H
2-68	(CH ₂) ₂	PMB	PMB	OH	H
2-69	(CH ₂) ₂	Tr	H	OH	H
2-70	(CH ₂) ₂	MMTr	H	OH	H
2-71	(CH ₂) ₂	DMTr	H	OH	H
2-72	(CH ₂) ₂	TMTr	H	OH	H
2-73	(CH ₂) ₂	TMS	H	OH	H
2-74	(CH ₂) ₂	TBDMS	H	OH	H
2-75	(CH ₂) ₂	TBDPS	H	OH	H
2-76	(CH ₂) ₂	TIPS	H	OH	H
2-77	(CH ₂) ₂	Bn	H	OH	CH ₃
2-78	(CH ₂) ₂	Bn	Bn	OH	CH ₃
2-79	(CH ₂) ₂	PMB	H	OH	CH ₃
2-80	(CH ₂) ₂	PMB	PMB	OH	CH ₃
2-81	(CH ₂) ₂	Tr	H	OH	CH ₃
2-82	(CH ₂) ₂	MMTr	H	OH	CH ₃
2-83	(CH ₂) ₂	DMTr	H	OH	CH ₃
2-84	(CH ₂) ₂	TMTr	H	OH	CH ₃
2-85	(CH ₂) ₂	TMS	H	OH	CH ₃
2-86	(CH ₂) ₂	TBDMS	H	OH	CH ₃
2-87	(CH ₂) ₂	TBDPS	H	OH	CH ₃
2-88	(CH ₂) ₂	TIPS	H	OH	CH ₃
2-89	(CH ₂) ₂	Bn	H	NHBz	H
2-90	(CH ₂) ₂	Bn	Bn	NHBz	H
2-91	(CH ₂) ₂	PMB	H	NHBz	H

2-92	(CH ₂) ₂	PMB	PMB	NHBz	H
2-93	(CH ₂) ₂	Tr	H	NHBz	H
2-94	(CH ₂) ₂	MMTr	H	NHBz	H
2-95	(CH ₂) ₂	DMTr	H	NHBz	H
2-96	(CH ₂) ₂	TMTr	H	NHBz	H
2-97	(CH ₂) ₂	TMS	H	NHBz	H
2-98	(CH ₂) ₂	TBDMS	H	NHBz	H
2-99	(CH ₂) ₂	TBDPS	H	NHBz	H
2-100	(CH ₂) ₂	TIPS	H	NHBz	H
2-101	(CH ₂) ₂	Bn	H	NHBz	CH ₃
2-102	(CH ₂) ₂	Bn	Bn	NHBz	CH ₃
2-103	(CH ₂) ₂	PMB	H	NHBz	CH ₃
2-104	(CH ₂) ₂	PMB	PMB	NHBz	CH ₃
2-105	(CH ₂) ₂	Tr	H	NHBz	CH ₃
2-106	(CH ₂) ₂	MMTr	H	NHBz	CH ₃
2-107	(CH ₂) ₂	DMTr	H	NHBz	CH ₃
2-108	(CH ₂) ₂	TMTr	H	NHBz	CH ₃
2-109	(CH ₂) ₂	TMS	H	NHBz	CH ₃
2-110	(CH ₂) ₂	TBDMS	H	NHBz	CH ₃
2-111	(CH ₂) ₂	TBDPS	H	NHBz	CH ₃
2-112	(CH ₂) ₂	TIPS	H	NHBz	CH ₃
2-113	(CH ₂) ₃	H	H	OH	H
2-114	(CH ₂) ₃	H	H	OH	CH ₃
2-115	(CH ₂) ₃	H	H	NH ₂	H
2-116	(CH ₂) ₃	H	H	NH ₂	CH ₃
2-117	(CH ₂) ₃	H	H	NH ₂	F
2-118	(CH ₂) ₃	H	H	Cl	H
2-119	(CH ₂) ₃	H	H	OMe	H
2-120	(CH ₂) ₃	H	H	SH	H

2-121	(CH ₂) ₃	Bn	H	OH	H
2-122	(CH ₂) ₃	Bn	Bn	OH	H
2-123	(CH ₂) ₃	PMB	H	OH	H
2-124	(CH ₂) ₃	PMB	PMB	OH	H
2-125	(CH ₂) ₃	Tr	H	OH	H
2-126	(CH ₂) ₃	MMTr	H	OH	H
2-127	(CH ₂) ₃	DMTr	H	OH	H
2-128	(CH ₂) ₃	TMTr	H	OH	H
2-129	(CH ₂) ₃	TMS	H	OH	H
2-130	(CH ₂) ₃	TBDMS	H	OH	H
2-131	(CH ₂) ₃	TBDPS	H	OH	H
2-132	(CH ₂) ₃	TIPS	H	OH	H
2-133	(CH ₂) ₃	Bn	H	OH	CH ₃
2-134	(CH ₂) ₃	Bn	Bn	OH	CH ₃
2-135	(CH ₂) ₃	PMB	H	OH	CH ₃
2-136	(CH ₂) ₃	PMB	PMB	OH	CH ₃
2-137	(CH ₂) ₃	Tr	H	OH	CH ₃
2-138	(CH ₂) ₃	MMTr	H	OH	CH ₃
2-139	(CH ₂) ₃	DMTr	H	OH	CH ₃
2-140	(CH ₂) ₃	TMTr	H	OH	CH ₃
2-141	(CH ₂) ₃	TMS	H	OH	CH ₃
2-142	(CH ₂) ₃	TBDMS	H	OH	CH ₃
2-143	(CH ₂) ₃	TBDPS	H	OH	CH ₃
2-144	(CH ₂) ₃	TIPS	H	OH	CH ₃
2-145	(CH ₂) ₃	Bn	H	NHBz	H
2-146	(CH ₂) ₃	Bn	Bn	NHBz	H
2-147	(CH ₂) ₃	PMB	H	NHBz	H
2-148	(CH ₂) ₃	PMB	PMB	NHBz	H
2-149	(CH ₂) ₃	Tr	H	NHBz	H

2-150	(CH ₂) ₃	MMTr	H	NHBz	H
2-151	(CH ₂) ₃	DMTr	H	NHBz	H
2-152	(CH ₂) ₃	TMTr	H	NHBz	H
2-153	(CH ₂) ₃	TMS	H	NHBz	H
2-154	(CH ₂) ₃	TBDMS	H	NHBz	H
2-155	(CH ₂) ₃	TBDPS	H	NHBz	H
2-156	(CH ₂) ₃	TIPS	H	NHBz	H
2-157	(CH ₂) ₃	Bn	H	NHBz	CH ₃
2-158	(CH ₂) ₃	Bn	Bn	NHBz	CH ₃
2-159	(CH ₂) ₃	PMB	H	NHBz	CH ₃
2-160	(CH ₂) ₃	PMB	PMB	NHBz	CH ₃
2-161	(CH ₂) ₃	Tr	H	NHBz	CH ₃
2-162	(CH ₂) ₃	MMTr	H	NHBz	CH ₃
2-163	(CH ₂) ₃	DMTr	H	NHBz	CH ₃
2-164	(CH ₂) ₃	TMTr	H	NHBz	CH ₃
2-165	(CH ₂) ₃	TMS	H	NHBz	CH ₃
2-166	(CH ₂) ₃	TBDMS	H	NHBz	CH ₃
2-167	(CH ₂) ₃	TBDPS	H	NHBz	CH ₃
2-168	(CH ₂) ₃	TIPS	H	NHBz	CH ₃
2-169	(CH ₂) ₄	H	H	OH	H
2-170	(CH ₂) ₄	H	H	OH	CH ₃
2-171	(CH ₂) ₄	H	H	NH ₂	H
2-172	(CH ₂) ₄	H	H	NH ₂	CH ₃
2-173	(CH ₂) ₄	H	H	NH ₂	F
2-174	(CH ₂) ₄	H	H	Cl	H
2-175	(CH ₂) ₄	H	H	OMe	H
2-176	(CH ₂) ₄	H	H	SH	H
2-177	(CH ₂) ₄	Bn	H	OH	H
2-178	(CH ₂) ₄	Bn	Bn	OH	H

2-179	(CH ₂) ₄	PMB	H	OH	H
2-180	(CH ₂) ₄	PMB	PMB	OH	H
2-181	(CH ₂) ₄	Tr	H	OH	H
2-182	(CH ₂) ₄	MMTr	H	OH	H
2-183	(CH ₂) ₄	DMTr	H	OH	H
2-184	(CH ₂) ₄	TMTr	H	OH	H
2-185	(CH ₂) ₄	TMS	H	OH	H
2-186	(CH ₂) ₄	TBDMS	H	OH	H
2-187	(CH ₂) ₄	TBDPS	H	OH	H
2-188	(CH ₂) ₄	TIPS	H	OH	H
2-189	(CH ₂) ₄	Bn	H	OH	CH ₃
2-190	(CH ₂) ₄	Bn	Bn	OH	CH ₃
2-191	(CH ₂) ₄	PMB	H	OH	CH ₃
2-192	(CH ₂) ₄	PMB	PMB	OH	CH ₃
2-193	(CH ₂) ₄	Tr	H	OH	CH ₃
2-194	(CH ₂) ₄	MMTr	H	OH	CH ₃
2-195	(CH ₂) ₄	DMTr	H	OH	CH ₃
2-196	(CH ₂) ₄	TMTr	H	OH	CH ₃
2-197	(CH ₂) ₄	TMS	H	OH	CH ₃
2-198	(CH ₂) ₄	TBDMS	H	OH	CH ₃
2-199	(CH ₂) ₄	TBDPS	H	OH	CH ₃
2-200	(CH ₂) ₄	TIPS	H	OH	CH ₃
2-201	(CH ₂) ₄	Bn	H	NHBz	H
2-202	(CH ₂) ₄	Bn	Bn	NHBz	H
2-203	(CH ₂) ₄	PMB	H	NHBz	H
2-204	(CH ₂) ₄	PMB	PMB	NHBz	H
2-205	(CH ₂) ₄	Tr	H	NHBz	H
2-206	(CH ₂) ₄	MMTr	H	NHBz	H
2-207	(CH ₂) ₄	DMTr	H	NHBz	H

2-208	(CH ₂) ₄	TMTr	H	NHBz	H
2-209	(CH ₂) ₄	TMS	H	NHBz	H
2-210	(CH ₂) ₄	TBDMS	H	NHBz	H
2-211	(CH ₂) ₄	TBDPS	H	NHBz	H
2-212	(CH ₂) ₄	TIPS	H	NHBz	H
2-213	(CH ₂) ₄	Bn	H	NHBz	CH ₃
2-214	(CH ₂) ₄	Bn	Bn	NHBz	CH ₃
2-215	(CH ₂) ₄	PMB	H	NHBz	CH ₃
2-216	(CH ₂) ₄	PMB	PMB	NHBz	CH ₃
2-217	(CH ₂) ₄	Tr	H	NHBz	CH ₃
2-218	(CH ₂) ₄	MMTr	H	NHBz	CH ₃
2-219	(CH ₂) ₄	DMTr	H	NHBz	CH ₃
2-220	(CH ₂) ₄	TMTr	H	NHBz	CH ₃
2-221	(CH ₂) ₄	TMS	H	NHBz	CH ₃
2-222	(CH ₂) ₄	TBDMS	H	NHBz	CH ₃
2-223	(CH ₂) ₄	TBDPS	H	NHBz	CH ₃
2-224	(CH ₂) ₄	TIPS	H	NHBz	CH ₃
2-225	CH ₂	H	H	NHBz	H
2-226	CH ₂	H	H	NHBz	CH ₃
2-227	(CH ₂) ₂	H	H	NHBz	H
2-228	(CH ₂) ₂	H	H	NHBz	CH ₃
2-229	(CH ₂) ₃	H	H	NHBz	H
2-230	(CH ₂) ₃	H	H	NHBz	CH ₃
2-231	(CH ₂) ₄	H	H	NHBz	H
2-232	(CH ₂) ₄	H	H	NHBz	CH ₃

上記表 1 乃至 2 中、好適な化合物は、(1-5)、(1-7)、(1-23)、
 (1-24)、(1-31)、(1-35)、(1-39)、(1-43)、
 (1-49)、(1-51)、(1-67)、(1-68)、(1-75)、(

1-79)、(1-83)、(1-87)、(1-93)、(1-95)、(1-111)、(1-112)、(1-119)、(1-123)、(1-127)、(1-131)、(1-137)、(1-139)、(1-155)、(1-156)、(1-163)、(1-167)、(1-171)、(1-175)、(1-177)、(1-178)、(2-1)、(2-2)、(2-3)、(2-4)、(2-10)、(2-15)、(2-19)、(2-22)、(2-27)、(2-31)、(2-34)、(2-39)、(2-43)、(2-46)、(2-51)、(2-55)、(2-57)、(2-58)、(2-59)、(2-60)、(2-66)、(2-71)、(2-75)、(2-78)、(2-83)、(2-87)、(2-90)、(2-95)、(2-99)、(2-102)、(2-107)、(2-111)、(2-113)、(2-114)、(2-115)、(2-116)、(2-122)、(2-127)、(2-131)、(2-134)、(2-139)、(2-143)、(2-146)、(2-151)、(2-155)、(2-158)、(2-163)、(2-167)、(2-169)、(2-170)、(2-171)、(2-172)、(2-178)、(2-183)、(2-187)、(2-190)、(2-195)、(2-199)、(2-202)、(2-207)、(2-211)、(2-214)、(2-219)、(2-223)、(2-225) 又は(2-226)であり、さらに好適には、

2'-O,4'-C-エチレングアノシン(1-5)、

2'-O,4'-C-エチレンアデノシン(1-7)、

3',5'-ジ-O-ベンジル-2'-O,4'-C-エチレン-6-N-ベンゾイルアデノシン(1-23)、

3',5'-ジ-O-ベンジル-2'-O,4'-C-エチレン-2-N-イソブチリルグアノシン(1-24)、

5'-ジメトキシトリチル-2'-O,4'-C-エチレン-6-N-ベンゾイルアデノシン(1-31)、

5'-ジメトキシトリチル-2'-O,4'-C-エチレン-2-N-イソブチリルグアノシン(1-35)、

2' -O, 4' -C-エチレン-2-N-イソブチリルグアノシン (1-177)、
 2' -O, 4' -C-エチレン-6-N-ベンゾイルアデノシン (1-178)、
 2' -O, 4' -C-エチレンウリジン (2-1)、
 2' -O, 4' -C-エチレンチミジン (2-2)、
 2' -O, 4' -C-エチレンシチジン (2-3)、
 2' -O, 4' -C-エチレン-5-メチルシチジン (2-4)、
 3' , 5' -ジ-O-ベンジル-2' -O, 4' -C-エチレンウリジン (2-10)、
 5' -ジメトキシトリチル-2' -O, 4' -C-エチレンウリジン (2-15)、
 3' , 5' -ジ-O-ベンジル-2' -O, 4' -C-エチレンチミジン (2-22)、
 5' -ジメトキシトリチル-2' -O, 4' -C-エチレンチミジン (2-27)、
 3' , 5' -ジ-O-ベンジル-2' -O, 4' -C-エチレン-4-N-ベンゾイルシチジン (2-34)、
 5' -ジメトキシトリチル-2' -O, 4' -C-エチレン-4-N-ベンゾイルシチジン (2-39)、
 3' , 5' -ジ-O-ベンジル-2' -O, 4' -C-エチレン-4-N-ベンゾイル-5-メチルシチジン (2-46)、
 5' -ジメトキシトリチル-2' -O, 4' -C-エチレン-4-N-ベンゾイル-5-メチルシチジン (2-51)、
 2' -O, 4' -C-エチレン-4-N-ベンゾイルシチジン (2-225) 又は
 2' -O, 4' -C-エチレン-4-N-ベンゾイル-5-メチルシチジン (2-226)
) である。

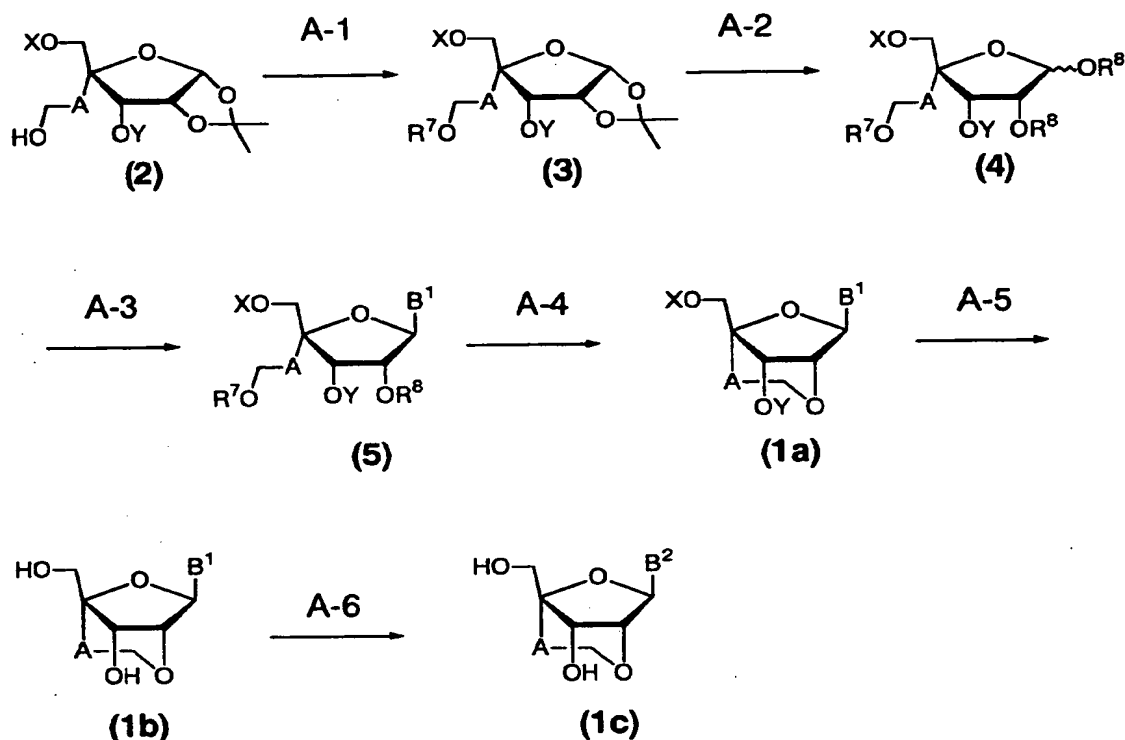
【0029】

【発明の実施の形態】

本発明の化合物(1)は、以下に述べるA法により、製造することができる。

【0030】

【化 5】



【 0 0 3 1 】

A法中、Xは、保護基を示し、Yは、保護基を示し、Aは、前述と同意義を示し、B¹は、前述のα群から選択される置換基を有していてもよいプリン-9-イル基又は2-オキソー-1, 2-ジヒドロピリミジン-1-イル基を示すが、「保護されていてもよいアミノ基」のうち、無保護のアミノ基は除かれ、B²は、前述のα群から選択される置換基を有していてもよいプリン-9-イル基又は2-オキソー-1, 2-ジヒドロピリミジン-1-イル基を示すが、「保護されていてもよいアミノ基」のうち、保護されたアミノ基は除かれ、R⁷は、脱離基を形成する基である。R⁸は、炭素数1乃至4個の脂肪族アシル基である。

【 0 0 3 2 】

Xの保護基は、前述のR¹であげられたものと同一のものである。

【 0 0 3 3 】

Yの保護基は、前述のR²であげられたものと同一のものである。

【 0 0 3 4 】

R⁷の「脱離基を形成する基」としては、例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニルのような低級アルキルスルホニル基、トリフルオロメタンスルホニルのような、ハロゲン置換低級アルキルスルホニル基、p-トルエンスルホニルのようなアリールスルホニル基をあげることができ、好適には、メタンスルホニル基又はp-トルエンスルホニル基である。

【0035】

R⁸の「炭素数2乃至4個の脂肪族アシル基」としては、例えば、アセチルプロピオニル、ブチリル基等をあげることができ、好適には、アセチル基である。

【0036】

以下、A法の各工程について、詳しく説明する。

(A-1工程)

本工程は、不活性溶剤中、塩基触媒の存在下、後述するB乃至D法により製造することができる化合物(2)に、脱離基導入試薬を反応して、化合物(3)を製造する工程である。

【0037】

使用される溶剤としては、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；ニトロエタン、ニトロベンゼンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；スルホランのようなスルホキシド類；ピリジン類を

あげることができるが、好適には、ピリジンである。

【0 0 3 8】

使用される塩基触媒としては、好適には、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジンのような塩基である。

【0 0 3 9】

使用される脱離基導入試薬としては、例えば、メタンスルホニルクロリド、エタンスルホニルブロミドのようなアルキルスルホニルハライド類；p-トルエンスルホニルクロリドのようなアリールスルホニルハライド類をあげることができ、好適には、メタンスルホニルクロリド及びp-トルエンスルホニルクロリドである。

【0 0 4 0】

反応温度は、使用される原料化合物、溶剤、脱離基導入試薬、塩基触媒により異なるが、通常、0℃乃至50℃であり、好適には、10乃至40℃である。

【0 0 4 1】

反応時間は、使用される原料化合物、溶剤、脱離基導入試薬、塩基触媒、反応温度により異なるが、通常、10分乃至24時間であり、好適には、1乃至10時間である。

【0 0 4 2】

反応終了後、例えば、反応液を中和し、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

【0 0 4 3】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(A-2工程)

本工程は、溶剤中、酸触媒の存在下、A-1工程で製造される化合物(3)に、酸無水物を反応し、化合物(4)を製造する工程である。

【0 0 4 4】

使用される溶剤としては、例えば、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒ

ドロフランのようなエーテル類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；酢酸のような有機酸等をあげることができるが、好適には、酢酸である。

【0045】

使用される酸触媒としては、例えば、塩酸、硫酸、硝酸等の無機酸をあげることができるが、好適には、硫酸（特に、濃硫酸）である。

【0046】

使用される酸無水物としては、例えば、無水酢酸、無水プロピオン酸等の低級脂肪族カルボン酸の無水物をあげることができるが、好適には、無水酢酸である。

【0047】

反応温度は、使用される原料化合物、溶剤、酸触媒、酸無水物により異なるが、通常、0℃乃至50℃であり、好適には、10乃至40℃である。

【0048】

反応時間は、使用される原料化合物、溶剤、酸触媒、酸無水物、反応温度により異なるが、通常、10分乃至12時間であり、好適には、30分乃至3時間である。

【0049】

反応終了後、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

【0050】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(A-3工程)

本工程は、不活性溶剤中、酸触媒の存在下、A-2工程で製造される化合物（4）に、文献（H. Vorbruggen, K. Krolikiewicz and B. Bennua, Chem. Ber., 1

14, 1234-1255 (1981)) に従って調製した、所望の置換基を有していてもよいプリン又はピリミジンに対応するトリメチルシリル化体を反応して、化合物 (5) を製造する工程である。

【 0 0 5 1 】

使用される溶剤としては、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；硫化炭素等をあげることができるが、好適には、1,2-ジクロロエタンである。

【 0 0 5 2 】

使用される酸触媒としては、例えば、 AlCl_3 , SnCl_4 , TiCl_4 , ZnCl_2 , BF_3 , トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルのようなルイス酸触媒等をあげることができ、好適には、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルである。

【 0 0 5 3 】

反応温度は、使用される原料化合物、溶剤、酸触媒により異なるが、通常、0℃から100℃であり、50℃乃至80℃である。

【 0 0 5 4 】

反応時間は、使用される原料化合物、溶剤、酸触媒、反応温度により異なるが、通常、1時間乃至24時間であり、好適には、1時間乃至8時間である。

【 0 0 5 5 】

反応終了後、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

【 0 0 5 6 】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(A-4 工程)

本工程は、不活性溶剤中、塩基触媒の存在下、A-3 工程で製造される化合物 (5) を環化して、本発明の化合物 (1 a) を製造する工程である。

【0057】

使用される溶剤としては、水；ピリジン類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；あるいはそれらの混合溶剤であり、好適には、水及びピリジンの混合溶剤である。

【0058】

使用される塩基触媒としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド；アンモニア水等をあげることができ、好適には、アルカリ金属水酸化物（特に、水酸化ナトリウム）である。

【0059】

反応温度は、使用される原料化合物、溶剤、酸触媒により異なるが、通常、0℃乃至50℃であり、好適には、10℃乃至30℃である。

【0060】

反応時間は、使用される原料化合物、溶剤、酸触媒、反応温度により異なるが、通常、30分乃至12時間であり、好適には、30分乃至5時間である。

【0061】

反応終了後、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

【0062】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(A-5 工程)

本工程は、不活性溶剤中、A-4工程で得られる化合物(1a)に、脱保護試薬を反応して、化合物(1b)を製造する工程である。

【0063】

脱保護の方法は、保護基の種類によって異なるが、他の副反応を生じない方法であれば、特に限定はなく、例えば、"Protective Groups in Organic Synthesis" (Theodora W. Greene 著、1981年、A Wiley-Interscience Publication発行)に記載の方法によって、行うことができる。

【0064】

特に、保護基が、(1)「脂肪族アシル基又は芳香族アシル基」、(2)「1乃至3個のアリール基で置換されたメチル基」又は「低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、シアノ基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換されたメチル基」、(3)「シリル基」の場合には、以下の方法により行うことができる。

【0065】

(1) 脂肪族アシル基及び芳香族アシル基の場合は、通常、不活性溶剤中、塩基を反応して行う。

【0066】

使用される溶剤は、水と混合しやすく、反応を阻害せず、出発物質をある程度以上溶解するものであれば、特に限定はなく、例えば含水のまたは無水の、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドのようなアミド類；メチレンクロリド、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン又は四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサンのようなエーテル類が挙げられ、好適には、エーテル類であり、更に好適には、テトラヒドロフランである。

【0067】

使用される塩基としては、水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドのようなアルカ

リ金属アルコキシド；アンモニア水、アンモニア／メタノール溶液のようなアンモニア溶液をあげることができる。

【 0 0 6 8 】

反応温度は、0℃乃至60℃であり、好適には、20乃至40℃である。

【 0 0 6 9 】

反応時間は、10分乃至24時間であり、好適には、1乃至3時間である。

【 0 0 7 0 】

反応終了後、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

【 0 0 7 1 】

得られた化合物は必要ならば常法、例えば、再結晶またはシリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(2) 保護基が「1乃至3個のアリール基で置換されたメチル基」又は「低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、シアノ基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換されたメチル基」の場合には、不活性溶剤中、還元剤を用いて行う。

【 0 0 7 2 】

使用される溶剤としては、メタノール、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；トルエン、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ヘキサン、シクロヘキサンのような脂肪族炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピルのようなエステル類；酢酸のような有機酸類又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒が好適である。

【 0 0 7 3 】

使用される還元剤としては、通常、接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、好適には、パラジウム炭素、ラネーニッケル、酸化白金、白金黒、ロジウム－酸化アルミニウム、トリフェニルホスフィン－塩化ロジウム、パラジウム－硫酸バリウムが用いられる。

【 0 0 7 4 】

圧力は、特に限定はないが、通常 1 乃至 1 0 気圧で行なわれる。

【 0 0 7 5 】

反応温度は、0℃乃至 6 0℃であり、好適には、2 0 乃至 4 0℃である。

【 0 0 7 6 】

反応時間は、1 0 分乃至 2 4 時間であり、好適には、1 乃至 3 時間である。

【 0 0 7 7 】

反応終了後、例えば、反応混合物から、還元剤を除去し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

【 0 0 7 8 】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【 0 0 7 9 】

「3 個のアリール基で置換されたメチル基」、すなわち、トリチル基の場合は酸を用いて行うこともできる。

【 0 0 8 0 】

その場合に、使用する溶剤としては、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノールのようなアルコール類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；酢酸のような有機酸類をあげることができ、好適には、有機酸（特に、酢酸）又はアルコール類（特に、tert-ブタノール）である。

【 0 0 8 1 】

使用する酸としては、好適には、酢酸又はトリフルオロ酢酸である。

【 0 0 8 2 】

反応温度は、0℃乃至60℃であり、好適には、20乃至40℃である。

【0083】

反応時間は、10分乃至24時間であり、好適には、1乃至3時間である。

【0084】

反応終了後、例えば、反応混合物を中和し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(3) 保護基が、「シリル基」の場合は、通常、弗化テトラブチルアンモニウム、弗化水素酸、弗化水素酸-ピリジン、弗化カリウムのような弗素アニオンを生成する化合物で処理するか、又は、酢酸、メタンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸のような有機酸又は塩酸のような無機酸で処理することにより除去できる。

【0085】

尚、弗素アニオンにより除去する場合に、蟻酸、酢酸、プロピオン酸のような有機酸を加えることによって、反応が促進することがある。

【0086】

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；水；酢酸のような有機酸及びこれらの混合溶媒を挙げることができる。

【0087】

反応温度は、0℃乃至100℃であり、好適には、20乃至70℃である。

【0088】

反応時間は、5分乃至48時間であり、好適には、1乃至24時間である。

【0089】

反応終了後、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。得られた化合物は必要ならば常法、例えば、再結晶またはシリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(A-6工程)

本工程は、不活性溶剤中、A-5工程で得られる化合物(1b)に、脱保護試薬を反応して、本発明の化合物(1c)を製造する工程である。

【0090】

脱保護の方法は、保護基の種類によって異なるが、他の副反応を生じない方法であれば、特に限定はなく、例えば、"Protective Groups in Organic Synthesis" (Theodora W. Greene 著、1981年、A Wiley-Interscience Publication発行)に記載の方法によって、行うことができる。

【0091】

特に、保護基が、脂肪族アシル基又は芳香族アシル基の場合には、以下の方法により行うことができる。

【0092】

すなわち、保護基が脂肪族アシル基及び芳香族アシル基の場合は、通常、不活性溶剤中、塩基を反応して行う。

【0093】

使用される溶剤は、水と混合しやすく、反応を阻害せず、出発物質をある程度以上溶解するものであれば、特に限定はなく、例えば含水のまたは無水の、メタノール、エタノールのようなアルコール類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドのようなアミド類；メチレンクロリド、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン又は四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサンのようなエーテル類をあげることができ、好適には、アルコール類であり、更に好適には、メタノールである。

【0094】

使用される塩基としては、水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウ

ムのようなアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド；アンモニアをあげることができ、好適には、アンモニアである。

【0095】

反応温度は、0℃乃至50℃であり、好適には、10乃至40℃である。

【0096】

反応時間は、10分乃至24時間であり、好適には、10乃至15時間である。反応終了後、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

【0097】

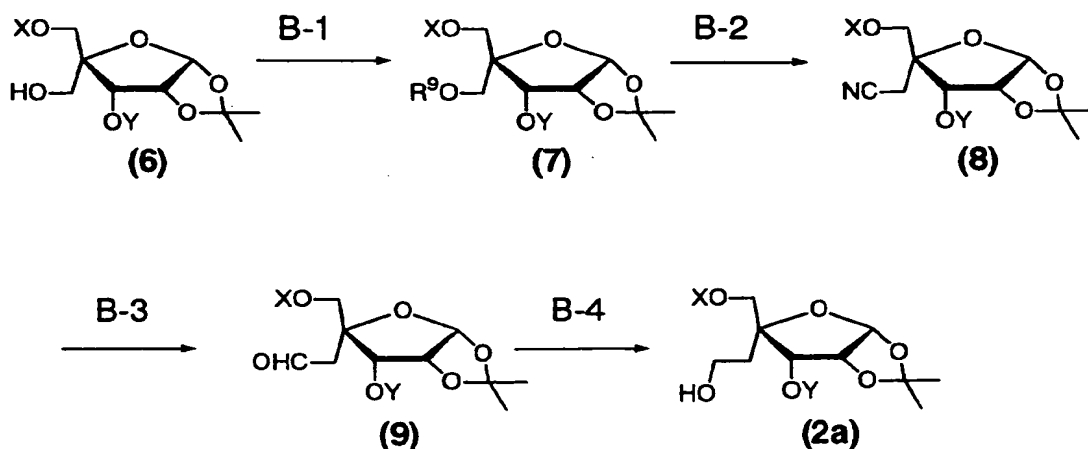
得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0098】

前述した中間体(2)は、以下に述べるB乃至D法により、製造することができる。

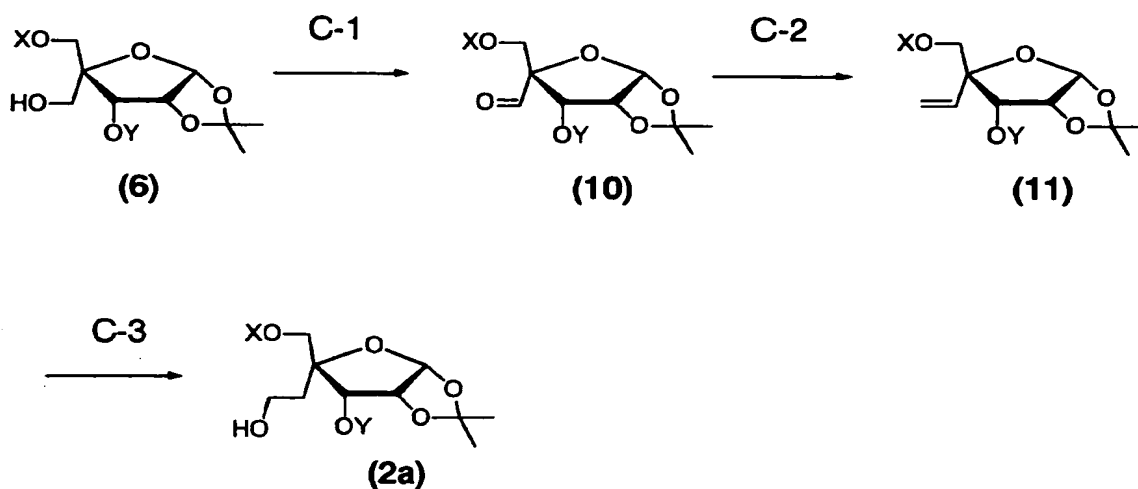
【0099】

【化6】



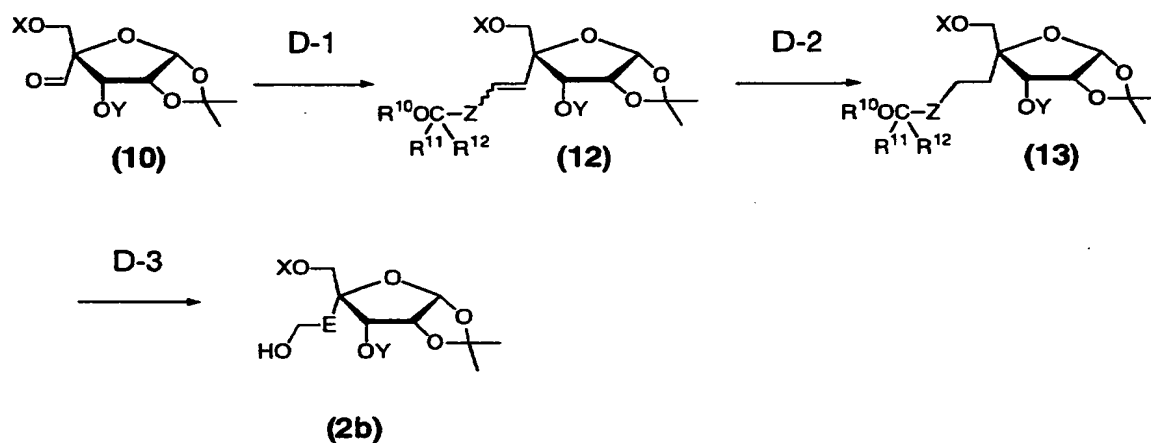
【0100】

【化 7】



【 0 1 0 1 】

【化 8】



【 0 1 0 2 】

B乃至D法中、X及びYは、前述と同意義を示し、R⁹は、脱離基を形成する基を示し、Eは、エチレン、トリメチレン又はテトラメチレン基を示し、Zは、単結合、メチレン又はエチレン基を示す。

【 0 1 0 3 】

R⁹の脱離基を形成する基としては、前述のR⁷にあげられるものと同様のものがあげられ、好適には、トリフルオロメタンシルホニル基である。

【0104】

R^{11} 及び R^{12} は、同一であって水素原子を示すか、一緒になって酸素原子を示す。

【0105】

R^{10} は、 R^{11} 及び R^{12} が一緒になって酸素原子を示す場合には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*s*-ブチル、*tert*-ブチルのような炭素数 1 乃至 4 個のアルキル基であり、好適には、メチル基であり、 R^{11} 及び R^{12} が同一であって水素原子の場合には、ベンジル基のようなアラルキル基；メトキシメチル基のようなアルコキシアルキル基；ベンジロキシメチル基のようなベンジロキシメチル基又はベンジロキシメチル基のようなアラルキルオキシメチル基；メトキシエトキシメチル基のようなアルコキシアルコキシアルキル基；トリメチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、ジフェニルメチルシリル、ジフェニルブチルシリル、ジフェニルイソプロピルシリル、フェニルジイソプロピルシリルのようなシリル基をあげることができる。

【0106】

B 法又は C 法で使用される原料化合物である化合物 (6) は、以下の方法で、製造することができる。

【0107】

すなわち、市販の 1,2,5,6-ジイソプロピリデンD-グルコースを出発原料とし、文献(R.D.Youssefyeh, J.P.H.Verheyden, J.G.Moffatt. J.Org.Chem., 44, 1301-1309 (1979))の方法に準じて、化合物 (6) の「X」の部分の水素原子に相当する化合物を製造し、次いで、文献(T.Waga, T.Nishizaki, I.Miyakawa, H.Ohru i, H.Meguro, Biosci. Biotechnol. Biochem., 57, 1433-1438 (1993)) (X =B nの場合)の方法に準じて、化合物 (6) を製造することができる。

【0108】

以下、B 乃至 D 法の各工程につき、詳しく説明する。

(B 法)

(B-1 工程)

本工程は、不活性溶剤中、塩基触媒の存在下、前述の方法で製造される化合物

(6) に、脱離基導入試薬を反応して、化合物 (7) を製造する工程である。

【0109】

使用される溶剤としては、例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドのようなアミド類；メチレンクロリド、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン又は四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサンのようなエーテル類をあげることができるが、好適には、メチレンクロリドである。

【0110】

使用される塩基触媒としては、好適には、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジンのような塩基である。

【0111】

使用される脱離基導入試薬としては、好適には、塩化トリフルオロメタンスルホン酸又は無水トリフルオロメタンスルホン酸である。

【0112】

反応温度は、使用される原料化合物、溶剤、酸触媒により異なるが、通常、-100℃乃至-50℃であり、好適には、-100℃乃至-70℃である。

【0113】

反応時間は、使用される原料化合物、溶剤、酸触媒、反応温度により異なるが、通常、30分乃至12時間であり、好適には、30分乃至3時間である。

【0114】

反応終了後、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

【0115】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(B-2工程)

本工程は、不活性溶剤中、B-1工程で製造される化合物 (7) に、シアノ化試薬を反応して、化合物 (8) を製造する工程である。

【0116】

使用される溶剤としては、例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドのようなアミド類；メチレンクロリド、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン又は四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサンのようなエーテル類；アセトニトリル；ジメチルスルホキシド等をあげることができるが、好適には、アミド類（ジメチルホルムアミド）である。

【0117】

使用されるシアノ化試薬としては、例えば、KCN、NaCN、シアン化トリメチルシラン等をあげることができるが、好適には、NaCNである。

【0118】

反応温度は、使用される原料化合物、溶剤、シアノ化試薬により異なるが、通常、0℃乃至100℃であり、30℃乃至70℃である。

【0119】

反応時間は、使用される原料化合物、溶剤、シアノ化試薬、反応温度により異なるが、通常、30分乃至12時間であり、好適には、1乃至3時間である。

【0120】

反応終了後、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

【0121】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

（B-3工程）

本工程は、不活性溶剤中、B-2工程で製造される化合物（8）に、還元剤を反応して、化合物（9）を製造する工程である。

【0122】

使用される溶剤としては、例えば、メチレンクロリド、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン又は四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ヘキサン、ヘプ

タン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類等をあげることができるが、好適には、ハロゲン化炭化水素類（特に、メチレンクロリド）である。

【0123】

使用される還元剤としては、ジイソブチルアルミニウム水素、トリエトキシアルミニウム水素等をあげることができるが、好適には、ジイソブチルアルミニウムハイドライドである。

【0124】

反応温度は、使用される原料化合物、溶剤、還元剤により異なるが、 -100°C 乃至 -50°C であり、好適には、 -90°C 乃至 -70°C である。

【0125】

反応時間は、使用される原料化合物、溶剤、還元剤、反応温度により異なるが、通常、30分乃至12時間であり、好適には、1乃至5時間である。

【0126】

反応終了後、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

【0127】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(B-4工程)

本工程は、不活性溶剤中、B-3工程で製造される化合物(9)に、還元剤を反応して、A法の原料化合物の一つである化合物(2a)を製造する工程である。

【0128】

使用される溶剤としては、例えば、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；酢酸等をあげることができるが、好適には、アルコール類（特に、エタノール）である。

【0 1 2 9】

使用される還元剤としては、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウムのような水素化ホウ素アルカリ金属；水素化アルミニウムリチウム、水素化リチウムトリエトキシドアルミニウムのような水素化アルミニウム化合物；ボラン等をあげることができるが、好適には、水素化ホウ素ナトリウムである。

【0 1 3 0】

反応温度は、使用される原料化合物、溶剤、還元剤により異なるが、通常、0℃乃至50℃であり、好適には、10乃至40℃である。

【0 1 3 1】

反応時間は、使用される原料化合物、溶剤、還元剤、反応温度により異なるが、通常、10分乃至12時間であり、好適には、30分乃至5時間である。

【0 1 3 2】

反応終了後、例えば、還元剤を分解し、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

【0 1 3 3】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(C法)

(C-1工程)

本工程は、不活性溶剤中、前述の方法で製造される化合物(6)に、酸化剤を反応して、化合物(10)を製造する工程である。

【0 1 3 4】

使用される溶剤としては、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エ

ーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；をあげることができるが、好適には、ハロゲン化炭化水素類（特に、メチレンクロリド）である。

【0135】

使用される酸化剤としては、スワン(Swern)酸化用試薬、デスマーチン(Dess-Martin)酸化用試薬、ピリジン塩酸塩・三酸化クロム錯体（ピリジニウムクロロクロメート、ピリジニウムジクロロメート）のような三酸化クロム錯体等をあげることができるが、好適な試薬としては、スワン酸化用試薬（すなわち、ジメチルスルホキシド・オキザリルクロリド）である。

【0136】

反応温度は、使用される原料化合物、溶剤、酸化剤により異なるが、通常、 -100°C 乃至 -50°C であり、好適には、 -100 乃至 -70°C である。

【0137】

反応時間は、使用される原料化合物、溶剤、酸化剤、反応温度によって異なるが、通常、30分乃至12時間であり、好適には、1乃至5時間である。

【0138】

反応終了後、例えば、酸化剤を分解し、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

【0139】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(C-2工程)

本工程は、不活性溶剤中、C-1 工程で製造される化合物（10）に、増炭素試薬を反応して、化合物（11）を製造する工程である。

【0140】

使用される溶剤としては、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；をあげることができるが、好適には、ハロゲン化炭化水素類（特に、メチレンクロリド）である。

【0141】

使用される試薬としては、ウィッティヒ(Wittig)試薬、ホーナー・エモンズ(Horner-Emmons)試薬、ピターソン(Peterson)反応試薬、 $\text{TiCl}_4\text{-CH}_2\text{Cl}_2\text{-Zn}$ 系反応剤、テーベ(Tebbe)試薬等をあげることができるが、好適には、ウィッティヒ試薬、ホーナー・エモンズ試薬及びテーベ試薬である。

【0142】

反応温度は、使用される原料化合物、溶剤、増炭素試薬により異なるが、通常、 -20°C 乃至 20°C であり、好適には、 0°C である。

【0143】

反応時間は、使用される原料化合物、溶剤、増炭素試薬、反応温度によって異なるが、30分乃至12時間、好適には、1乃至5時間である。

【0144】

反応終了後、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

【0145】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(C-3 工程)

本工程は、不活性溶剤中、C-2 工程で製造される化合物 (1 1) のオレフィンの末端炭素に選択的に水酸基を導入して、化合物 (2 a) を製造する工程である。

【0 1 4 6】

使用される溶剤としては、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類をあげることができるが、好適には、エーテル類（特に、テトラヒドロフラン）である。

【0 1 4 7】

使用される反応試薬としては、ボラン、ジシamilボラン、セキシルボラン、9-BBN(9-ボラビシクロ [3.3.1] ノナン)等をあげることができるが、好適には、9-BBNである。

【0 1 4 8】

反応温度は、使用される原料化合物、溶剤、試薬により異なるが、0℃乃至50℃であり、好適には、10乃至40℃である。

【0 1 4 9】

反応時間は、使用される原料化合物、溶剤、試薬、反応温度により異なるが、通常、6乃至48時間であり、好適には、12乃至24時間である。

【0 1 5 0】

反応終了後、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

【0 1 5 1】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(D法)

(D-1工程)

本工程は、不活性溶剤中、C-1工程で製造される化合物(10)に、増炭素試薬を反応して、化合物(12)を製造する工程である。

【0 1 5 2】

使用される溶剤としては、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類をあげることができるが、好適には、エーテル類（特に、テトラヒドロフラン）等をあげることができるが、さらに好適には、ハロゲン化炭化水素類（特に、メチレンクロリド）である。

【0 1 5 3】

使用される増炭素試薬としては、ウィッティヒ(Wittig)試薬、ホーナー・エモンズ(Horner-Emmons)試薬等をあげることができる。

【0 1 5 4】

反応温度は、使用される原料化合物、溶剤、試薬により異なるが、通常、-20℃乃至40℃であり、好適には、0乃至20℃である。

【0 1 5 5】

反応時間は、使用される原料化合物、溶剤、試薬、反応温度によって異なるが、30分乃至12時間、好適には、1乃至5時間である。

【0156】

反応終了後、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

【0157】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば再結晶、またはシリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(D-2工程)

本工程は、不活性溶剤中、D-1工程で製造される化合物(12)に、還元剤を反応して、化合物(13)を製造する工程である。

【0158】

本工程は、A-5工程の(2)に準じて実施することができる。但し、 R^{10} が、置換基を有していてもよいベンジル基で、かつ、 R^{11} 及び R^{12} が水素原子である場合には、この工程により、化合物(2b)を直接製造することができる。

(D-3工程)

本工程は、不活性溶剤中、D-2工程で製造される化合物(13)に、還元剤を反応させて、A法の原料化合物の一つである化合物(2b)を製造する工程である。

(a) R^{11} と R^{12} とが一緒になって酸素原子である場合

使用される溶剤としては、例えば、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；酢酸等をあげることができるが、好適には、アルコール類（特に、エタノール）である。

【0159】

使用される還元剤としては、例えば、水素化ホウ素リチウムのような水素化ホウ素アルカリ金属；水素化アルミニウムリチウム、水素化リチウムトリエトキシ

ドアルミニウムのような水素化アルミニウム化合物；ボラン等をあげることができるが、好適には、ボランあるいは水素化アルミニウムリチウムである。

【0 1 6 0】

反応温度は、使用される原料化合物、溶剤、還元剤により異なるが、通常、0℃乃至50℃であり、好適には、10乃至40℃である。

【0 1 6 1】

反応時間は、使用される原料化合物、溶剤、還元剤、反応温度により異なるが、通常、10分乃至12時間であり、好適には、30分乃至5時間である。

【0 1 6 2】

反応終了後、例えば、還元剤を分解し、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

【0 1 6 3】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(b) R^{11} と R^{12} とが水素の場合で R^{10} がベンジル基以外の場合

R^{10} がシリル基の場合には、A-5工程の(3)の方法に準じて実施することができる。

【0 1 6 4】

R^{10} がベンジル基のようなアラルキル基；メトキシメチル基のようなアルコキシアルキル基；ベンジロキシメチル基のようなベンジロキシメチル基又はベンジロキシメチル基のようなアラルキロキシメチル基；メトキシエトキシメチル基のようなアルコキシアルコキシアルキル基等の場合には、酸触媒を用い、その場合に使用される酸触媒としてはp-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、ジクロロ酢酸のような有機酸、 BF_3 、 $AlCl_3$ のようなルイス酸をあげることができる。

【0 1 6 5】

使用される溶剤としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジク

ロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；硫化炭素等をあげることが出来る。

【0166】

反応温度は、使用される原料化合物、溶剤、酸触媒により異なるが、通常、0℃乃至50℃であり、好適には、10乃至40℃である。

【0167】

反応時間は、使用される原料化合物、溶剤、酸触媒、反応温度により異なるが、通常、10分乃至12時間であり、好適には、30分乃至5時間である。

【0168】

反応終了後、例えば、反応混合物を中和し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

【0169】

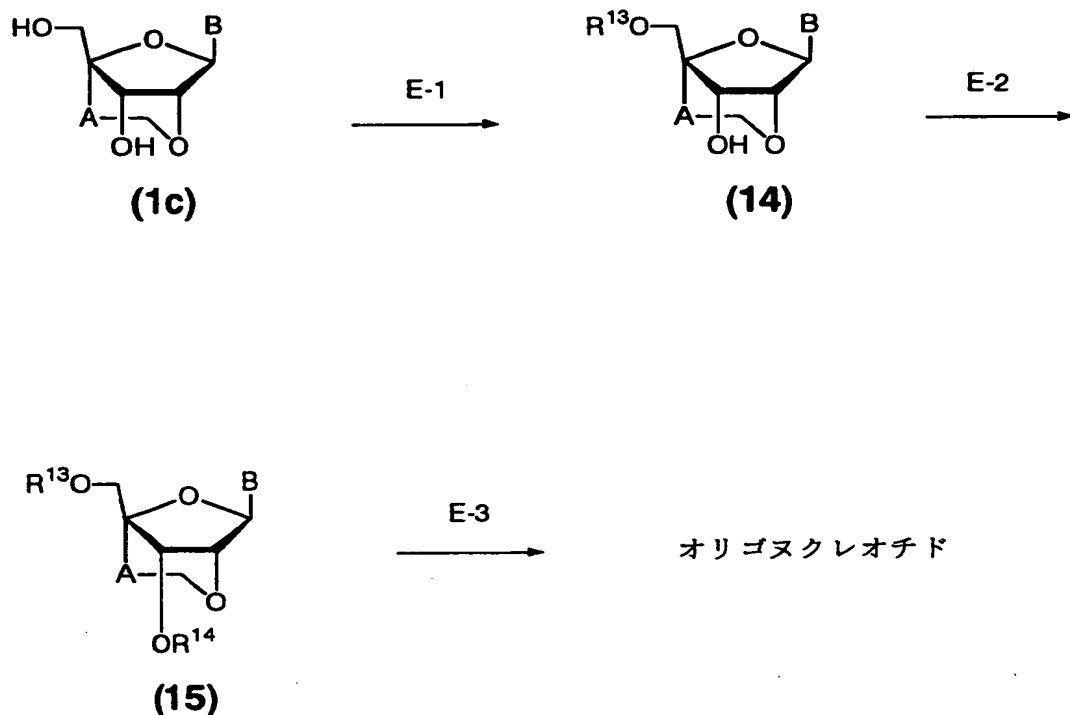
得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0170】

本発明の化合物(1)を用い、以下に述べるE法により、非天然型修飾ヌクレオシドを含むオリゴヌクレオチド又はそのチオエート誘導体を製造することができる。

【0171】

【化 9】



【0 1 7 2】

E 法中、A は、前述と同意義を示し、 R^{13} は、水酸基の保護基（特に、メトキシ基で置換されていてもよいトリチル基）を示し、 R^{14} は、ホスホニル基、後述するモノ置換ークロロ（アルコキシ）ホスフィン類又はジ置換ークロロ（アルコキシ）ホスフィン類を反応することにより形成される基を示す。

（E 法）

（E - 1 工程）

本工程は、不活性溶剤中、A 法で製造される化合物（1 c）に、保護化試薬を反応して、化合物（1 4）を製造する工程である。

【0 1 7 3】

使用される溶剤としては、好適には、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステ

ル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；ニトロエタン、ニトロベンゼンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類；トリメチルアミン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン等の脂肪族三級アミン類；ピリジン、ピコリンのような芳香族アミンなどがあげられ、さらに好適には、ハロゲン化炭化水素類（特にメチレンクロリド）、アミド類（特にDMF）である。

【0 1 7 4】

使用される保護化試薬としては、5' 位のみを選択的に保護でき、酸性、中性の条件下、除去できるものであれば、特に制限はないが、好適には、トリチルクロリド、モノメトキシトリチルクロリド、ジメトキシトリチルクロリドのようなトリアリールメチルハライド類である。

【0 1 7 5】

保護化試薬としてトリアリールメチルハライド類を用いる場合には、通常、塩基を用いる。

【0 1 7 6】

その場合において、使用される塩基としては、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピロリジノピリジン等の複素環アミン類、トリメチルアミン、トリエチルアミン等の脂肪族三級アミン類があげられ、好適には、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピロリジノピリジンである。

【0 1 7 7】

溶剤として、液状の塩基を用いる場合には、該塩基自体が脱酸剤として働くので、改めて塩基を加える必要はない。

【0 1 7 8】

反応温度は、使用される原料、試薬、溶剤などにより通常 0 乃至 1 5 0℃であ

り、好適には 2 0 乃至 1 0 0℃である。また、反応時間は使用される原料、溶剤、反応温度などにより異なるが、通常 1 乃至 1 0 0 時間であり、好適には、2 乃至 2 4 時間である。

【0 1 7 9】

反応終了後、例えば、反応混合物を濃縮し、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

【0 1 8 0】

得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(E - 2 工程)

本工程は、不活性溶剤中、E - 1 工程で製造される化合物 (1 4) に、アミダイト化に通常用いるモノ置換-クロロ (アルコキシ) ホスフィン類又はジ置換-アルコキシホスフィン類を反応して、化合物 (1 5) を製造する工程である。

【0 1 8 1】

使用される溶剤としては、反応に影響を与えないものであれば、特に限定はないが、好適には、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサンのようなエーテル類である。

【0 1 8 2】

使用されるモノ置換-クロロ (アルコキシ) ホスフィン類としては、例えば、クロロ (モルホリノ) メトキシホスフィン、クロロ (モルホリノ) シアノエトキシホスフィン、クロロ (ジメチルアミノ) メトキシホスフィン、クロロ (ジメチルアミノ) シアノエトキシホスフィン、クロロ (ジイソプロピルアミノ) メトキシホスフィン、クロロ (ジイソプロピルアミノ) シアノエトキシホスフィンのようなホスフィン類があげられ、好適には、クロロ (モルホリノ) メトキシホスフィン、クロロ (モルホリノ) シアノエトキシホスフィン、クロロ (ジイソプロピルアミノ) メトキシホスフィン、クロロ (ジイソプロピルアミノ) シアノエトキシホスフィンである。

【0 1 8 3】

モノ置換ークロロ（アルコキシ）ホスフィン類を用いる場合には、脱酸剤が使用され、その場合に、使用される脱酸剤としては、ピリジン、ジメチルアミノピリジンのような複素環アミン類、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンのような脂肪族アミン類があげられるが、好適には、脂肪族アミン類（特にジイソプロピルエチルアミン）である。

【 0 1 8 4 】

使用されるジ置換ーアルコキシホスフィン類としては、例えば、ビス（ジエチルアミノ）シアノエトキシホスフィン、ビス（ジエチルアミノ）メタンスルホニルエトキシホスフィン、ビス（ジイソプロピルアミノ）（2,2,2-トリクロロエトキシ）ホスフィン、ビス（ジイソプロピルアミノ）（4-クロロフェニルメトキシ）ホスフィンのようなホスフィン類をあげることができ、好適には、ビス（ジエチルアミノ）シアノエトキシホスフィンである。

【 0 1 8 5 】

ジ置換ーアルコキシホスフィン類を用いる場合には、酸が使用され、その場合に、使用される酸としては、好適には、テトラゾール、酢酸又は p-トルエンスルホン酸である。

【 0 1 8 6 】

反応温度は、特に限定はないが、通常 - 5 0 乃至 5 0 ℃ であり、好適には、室温である。

【 0 1 8 7 】

反応時間は、使用する原料、試薬、温度等により異なるが、通常、5 分から 3 0 時間であり、好適には、室温で反応した場合、3 0 分である。

【 0 1 8 8 】

反応終了後、目的化合物は、例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には、濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば、再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0189】

又は、本工程は、不活性溶剤中（好適には、メチレンクロリドのようなハロゲン化炭化水素類）、E-1で製造される化合物（14）に、トリス-（1，2，4-トリアゾリル）ホスファイトを反応した後、水を加えて、H-ホスホネート化して、化合物（15）を製造する工程である。

【0190】

反応温度は、特に限定はないが、通常-20乃至100℃であり、好適には、10乃至40℃である。

【0191】

反応時間は、使用する原料、試薬、温度等により異なるが、通常、5分から30時間であり、好適には、室温で反応した場合、30分である

反応終了後、目的化合物は、例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には、濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば、再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0192】

（E-3工程）

本工程は、少なくとも1つ以上のE-2で製造される化合物（15）、及び、所望のヌクレオチド配列のオリゴヌクレオチドを製造するのに、必要な市販のリン酸アミダイト試薬等を使用して、通常の方法により、DNA自動合成機上、目的の非天然型修飾ヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド又はそのチオエート誘導体を製造する工程である。

【0193】

得られる粗製のオリゴヌクレオチドは、オリゴパック（逆相クロマトカラム）を使用して、精製し、精製物の純度をHPLCで分析することにより確認することができる。

【 0 1 9 4 】

得られる非天然型修飾ヌクレオシドを含むオリゴヌクレオチド又はそのチオエート誘導体の鎖長は、ヌクレオシド単位として、通常、2乃至50個であり、好適には、10乃至30個である。

【 0 1 9 5 】

得られる非天然型修飾ヌクレオシドを含むオリゴヌクレオチド又はそのチオエート誘導体は、各種ヌクレアーゼに対して分解されにくく、生体への投与後、長時間生体内に存在することができる。また、例えば、mRNAと安定な二重鎖を形成して、病因となるタンパク質の生合成を阻害したり、ゲノム中の二重鎖DNAとの間で三重鎖を形成して、mRNAへの転写を阻害することもできる。さらに、細胞に感染したウイルスの増殖を抑えることもできる。

【 0 1 9 6 】

従って、得られる非天然型修飾ヌクレオシドを含むオリゴヌクレオチド又はそのチオエート誘導体は、抗腫瘍剤、抗ウイルス剤をはじめ、特定遺伝子の働きを阻害し、疾病を治療する医薬品として期待される。

【 0 1 9 7 】

得られる非天然型修飾ヌクレオシドを含むオリゴヌクレオチド又はそのチオエート誘導体は、例えば、緩衝剤および／または安定剤等の慣用の助剤を配合して非経口投与製剤としたり、リポソーム製剤とすることができる。また、局所用の製剤としては、慣用の医薬用担体を配合して軟膏、クリーム、液剤または膏薬等に調剤できる。

【 0 1 9 8 】

得られたオリゴヌクレオチドのハイブリッド形成能及びヌクレアーゼ酵素耐性は、以下の方法に従い、調べることができる。

(試験方法1)

得られた種々の非天然型修飾オリゴヌクレオチドをアンチセンス鎖とし、天然のDNAあるいはRNAからなるセンス鎖とをアニーリング処理したものの融解温度(T_m値)を測定することにより、本発明のオリゴヌクレオチド類縁体の相補DNAおよびRNAに対するハイブリッド形成能を調べる。

【0199】

最終濃度をそれぞれ、NaCl 100 mM、リン酸ナトリウム緩衝液 (pH 7.2) 10 mM、アンチセンス鎖 4 μ M、センス鎖 4 μ Mとしたサンプル溶液 (500 μ L) を沸騰水中に浴し、10時間をかけてゆっくり室温まで冷却する。分光光度計 (例えば、島津 UV-2100PC) のセル室内に結露防止のために窒素気流を通し、サンプル溶液を5℃まで徐々に冷却し、さらに、20分間5℃に保った後、測定を開始する。サンプル温度は90℃まで毎分0.2℃ずつ上昇させ、0.1℃間隔で260 nmにおける紫外線吸収を測定する。

【0200】

なお、温度上昇とともにサンプル濃度が増加するのを防ぐため、セルは、蓋付きのものを用い、サンプル溶液表面に鉱油を1滴添加して測定する。

(試験方法2) ヌクレアーゼ酵素耐性の測定

15分間37℃に保ったオリゴヌクレオチドのバッファー溶液 (10 μ M, 400 μ L) に蛇毒ホスホジエステラーゼのバッファー溶液 (0.003U/ml, 400 μ L) を混合する。混合溶液を37℃に保った石英セル (800 μ L) に入れ、オリゴヌクレオチドの分解による紫外吸収 (260nm) の増加をSHIMADZU UV-2100PCを用いて経時的に測定する。用いたバッファーの組成はTris-HCl (pH8.6) 0.1M、NaCl 0.1M、MgCl₂ 14mMであり測定前に十分に脱気する。

半減期 ($t_{1/2}$) は、測定開始時 ($t=0$) 及び紫外吸収の増加が認められなくなった点のUV吸収の平均値を示す時間として、天然型オリゴヌクレオチドと比較する。

以下、実施例及び参考例をあげて、本発明をさらに詳しく説明する。

【0201】

【実施例】

(実施例1)

3',5'-ジ-O-ベンジル-2'-O,4'-C-エチレン-4-N-ベンゾイルシチジン

(例示化合物番号 2-34)

参考例11で得られた化合物 (97 mg, 0.126 mmol) を、ピリジン (2 ml) に溶解し、得られた溶液に、2N水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml)

を加え、室温で1時間攪拌した。

反応終了後、反応液に塩化メチレン（約5ml）を加えて、約20%の酢酸水を滴下し、pHを中性に調整した。

【0202】

溶媒を減圧下留去した後、残渣に塩化メチレン（約5ml）及び水（約5ml）を加えて、分液し、有機層を飽和食塩水（約5ml）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣（62mg）をシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し（ジクロロメタン：メタノール = 100：3）、目的化合物（34mg、50%）を得た。

【0203】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 8.64(2H, br), 7.89(2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.64-7.60(1H, m), 7.54-7.51(2H, m), 7.48-7.37(3H, m), 7.36-7.26(8H, m), 6.18(1H, s), 4.70(1H, d, $J=11\text{Hz}$), 4.60(1H, d, $J=11\text{Hz}$), 4.55(1H, d, $J=11\text{Hz}$), 4.46(1H, d, $J=2.87\text{Hz}$), 4.42(1H, d, $J=11\text{Hz}$), 4.10-4.02(2H, m), 3.89(1H, d, $J=2.87\text{Hz}$), 3.75(1H, d, $J=10.7\text{Hz}$), 3.62(1H, d, $J=10.7\text{Hz}$), 2.34-2.26(1H, m), 1.39-1.36(1H, m)

（実施例2）

2'-O,4'-C-エチレンシチジン

（例示化合物番号2-3）

実施例1で得られた化合物（16mg）に、メタノール（1ml）及び1,4-シクロヘキサジエン（0.25ml）を加え、さらに、10%パラジウム／炭素（16.6mg）を加えて、18時間加熱還流した。その後、反応液を室温に戻し、1,4-シクロヘキサジエン（0.25ml）及び10%パラジウム／炭素（16.6mg）をさらに加え、54時間加熱還流した。

【0204】

反応終了後、反応液をろ過し、濾取物をメタノール（約5ml）で洗浄した。濾過液及び洗液を合せて、減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣（約5mg）を、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し（ジクロロメタン：メタノール = 100：7.5）、白色固体の目的物を得た。

(実施例 3)

3',5'-ジ-*O*-ベンジル-2'-*O*,4'-*C*-エチレンチミジン

(例示化合物番号 2-22)

参考例 10 で得られた化合物 (418 mg、0.62 mmol) を、ピリジン : メタノール : 水 = 65 : 30 : 5 の混合溶液 (5 ml) に溶解した。そこへ、2 N 水酸化ナトリウム / 同混合溶液 (5 ml) を 0℃ で加え、室温で 15 分攪拌した。

【0205】

反応終了後、1 N 塩酸で反応液を中和し、酢酸エチル (約 30 ml) を加えて、分液し、有機層を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (約 30 ml)、飽和食塩水 (約 30 ml) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

【0206】

減圧下、溶媒を留去後、得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)、アモルファス状無色物質 (228 mg、0.49 mmol, 79%) を得た。

【0207】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.35(1H, d, 13Hz), 1.41(3H, s), 2.28(1H, dt, 9.4 and 13Hz), 3.60(1H, d, 11Hz), 3.76(1H, d, 11Hz), 3.94(1H, d, 3.0Hz), 4.10(1H, d, 7.0Hz), 4.14(1H, d, 7.0Hz), 4.31(1H, d, 3.0Hz), 4.51(1H, d, 12Hz), 4.54(1H, d, 12Hz), 4.58(1H, d, 12Hz), 4.75(1H, d, 12Hz), 6.06(1H, s), 7.3(10H, m), 7.91(1H, s), 8.42(1H, brs).

(実施例 4)

2'-*O*,4'-*C*-エチレンチミジン

(例示化合物番号 2-2)

実施例 3 で得られた化合物 (195 mg、0.42 mmol) をメタノール (10 ml) に溶解し、得られた反応液を、水素気流下、常圧で 5 時間攪拌した。

【0208】

反応終了後、触媒を濾過し、濾液の溶媒を減圧下留去後、得られた残渣を、シ

リカゲルクロマトグラフィーにより精製し（ジクロロメタン：メタノール＝10：1）、白色粉末（76mg、0.268mmol、64%）を得た。

【0209】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 1.33(1H, dd, 3.8 and 13Hz), 1.86(3H, d, 0.9Hz), 1.94(1H, ddd, 7.5, 11.7 and 13Hz), 3.68(1H, d, 12Hz), 3.75(1H, d, 12Hz), 3.9-4.0(2H, m), 4.05(1H, d, 3.2Hz), 4.09(1H, d, 3.2Hz), 6.00(1H, s), 8.28(1H, d, 1.1Hz).

(実施例5)

3',5'-ジ-O-ベンジル-2'-O,4'-C-エチレン-6-N-ベンゾイルアデノシン

(例示化合物番号 1-23)

参考例12で得られた化合物（238mg、0.30mmol）を、ピリジン：メタノール：水＝65：30：5の混合溶液（5ml）に溶解した。そこへ、2N水酸化ナトリウム／同混合溶液（5ml）を0℃で加え、室温で15分攪拌した。

【0210】

反応終了後、1N塩酸で反応液を中和し、酢酸エチル（約30ml）で抽出し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液（約30ml）、飽和食塩水（約30ml）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し（ジクロロメタン：メタノール＝50：1）、アモルファス状無色物質（133mg、0.23mmol、78%）を得た。

【0211】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.44(1H, d, 13Hz), 2.31(1H, dd, 13 and 19Hz), 3.56(1H, d, 11Hz), 3.70(1H, d, 11Hz), 4.10(2H, m), 4.24(1H, s), 4.45(1H, d, 12Hz), 4.53-4.67(4H, m), 6.52(1H, s), 7.3(10H, m), 7.53(2H, m), 7.62(1H, m), 8.03(2H, d, 7.6Hz), 8.66(1H, s), 8.78(1H, s), 9.00(1H, brs).

(実施例6)

2'-O,4'-C-エチレン-6-N-ベンゾイルアデノシン

(例示化合物番号 1-178)

窒素気流下、実施例 5 で得られた化合物 (116 mg、0.20 mmol) を無水ジクロロメタン 5 ml に溶解し、 -78°C に冷却した。そこに、1 M-三塩化ホウ素/ジクロロメタン溶液 (1.5 ml、1.5 mmol) をゆっくり滴下し、 -78°C で 3 時間攪拌した。さらに、1 M-三塩化ホウ素/ジクロロメタン溶液 (1.5 ml、1.5 mmol) を加え、2 時間攪拌した。次いで、室温にゆっくり昇温し、再び -78°C に急冷した後、メタノール (5 ml) を加え、再度、室温にゆっくり昇温した。

【0212】

反応終了後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し (ジクロロメタン:メタノール=9:1)、白色粉末 (49 mg、0.17 mmol、84%) を得た。

【0213】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 1.45(1H, dd, 4.3 and 13Hz), 2.12(1H, m), 3.72(1H, d, 12Hz), 3.79(1H, d, 12Hz), 4.04(1H, dd, 7.3 and 12Hz), 4.15(1H, dt, 4.3 and 9.4Hz), 4.36(1H, d, 3.2Hz), 4.43(1H, d, 3.2Hz), 6.57(1H, s), 7.57(2H, m), 7.66(1H, m), 8.09(2H, d, 8.0Hz), 8.72(1H, s), 8.85(1H, s).

(実施例 7)

2'-O,4'-C-エチレンアデノシン

(例示化合物番号 1-7)

実施例 4 で得られた化合物 (14 mg、0.035 mmol) を、飽和アンモニア/メタノール溶液 (1 ml) に溶解し、一晩放置した。

【0214】

反応終了後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し (ジクロロメタン:メタノール=10:1)、白色粉末 (10 mg、0.034 mmol、98%) を得た。

【0215】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) : 1.32(1H, dd, 4.0 and 13Hz), 2.04(1H, dt, 7.4 and 12Hz), 3.53(1H, dd, 5.2 and 12Hz), 3.61(1H, dd, 5.2 and 12Hz), 3.90(1H, dd, 7.4 and 12Hz), 3.97(1H, dt, 4.0 and 12Hz), 4.15(1H, d, 3.1Hz), 4.21(1H, d

, 3.1Hz), 5.27(1H, t, 5.2Hz), 5.39(1H, d, 3.1Hz), 6.33(1H, s), 7.29(2H, s), 7.66(1H, m), 8.14(1H, s), 8.42(1H, s).

(参考例 1)

3,5-ジ-*O*-ベンジル-4-トリフルオロメタンスルフォニルオキシメチル-1,2-*O*-イソプロピリデン- α -D-エリスロペントフラノース

窒素気流下、3,5-ジ-*O*-ベンジル-1,2-*O*-イソプロピリデン- α -D-エリスロペントフラノース (2000 mg、5.0 mmol) を無水ジクロロメタン 50 ml に溶解し、 -78°C に冷却した。そこへ、無水ピリジン (0.60 ml、7.5 mmol) 及びトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (1010 mg、6.0 mmol) を加え、40 分間攪拌した。

【0216】

反応終了後、反応液に、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (約 100 ml) を加え、分液し、有機層を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (約 100 ml)、飽和食塩水 (約 100 ml) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、白色粉末 (2520 mg、4.73 mmol, 95%) を得、これをそのまま次の反応に用いた。

【0217】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.34(3H, s), 1.63(3H, s), 3.48(1H, d, 10Hz), 3.53(1H, d, 10Hz), 4.21(1H, d, 5.0Hz), 4.5(4H, m), 4.74(1H, d, 12Hz), 4.80(1H, d, 12Hz), 5.01(1H, d, 12Hz), 5.73(1H, d, 4.6Hz), 7.3(10H, m).

(参考例 2)

3,5-ジ-*O*-ベンジル-4-シアノ-1,2-*O*-イソプロピリデン- α -D-エリスロペントフラノース

参考例 1 で得られた化合物 (2520 mg、4.73 mmol) に、ジメチルスルホキシド (50 ml) を加え、 90°C で溶解した。室温に戻した後、シアン化ナトリウム (463 mg、9.46 mmol) を加え、 50°C で 3 時間攪拌した。

【0218】

反応終了後、反応液に、水 (約 100 ml) 及び酢酸エチル (約 100 ml)

を加え、分液し、有機層を飽和食塩水（約 100 ml）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

減圧下、溶媒を留去後、得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）、無色油状物質（1590 mg、3.89 mmol、82%）を得た。

【0219】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.34(3H, s), 1.62(3H, s), 2.88(1H, d, 17Hz), 3.15(1H, d, 17Hz), 3.50(1H, d, 10Hz), 3.58(1H, d, 10Hz), 4.08(1H, d, 5.1Hz), 4.52(1H, d, 12Hz), 4.56(1H, d, 12Hz), 4.57(1H, m), 4.58(1H, d, 12Hz), 4.76(1H, d, 12Hz), 5.73(1H, d, 3.7Hz), 7.3(10H, m).

（参考例 3）

3,5-ジ- O -ベンジル-4-ホルミルメチル-1,2- O -イソプロピリデン- α -D-エリスロペントフラノース

窒素気流下、参考例 2 で得られた化合物（610 mg、1.49 mmol）を、ジクロロメタン（10 ml）に溶解し、 -78°C に冷却した。そこへ、1.5 M ジイソブチルアルミニウムヒドライド／トルエン溶液（2 ml、3.0 mmol）をゆっくり滴下して、 -78°C で 1 時間攪拌した。その後、室温に戻し、反応液にメタノール（5 ml）を加えた、さらに、飽和塩化アンモニウム水溶液（約 20 ml）を加えて、30 分攪拌した。

【0220】

反応終了後、反応液に、酢酸エチル（約 30 ml）を加え、分液し、有機層を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液（約 30 ml）、次いで、飽和食塩水（約 30 ml）で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、これをそのまま次の反応に用いた。

（参考例 4）

3,5-ジ- O -ベンジル-4-(ヒドロキシエチル)-1,2- O -イソプロピリデン- α -D-エリスロペントフラノース

参考例 3 で得られた化合物（154 mg、0.377 mmol）を、エタノール 5 ml に溶解し、 NaBH_4 （7.6 mg、0.2 mmol）を加え、室温で

1 時間攪拌した。

【0221】

反応終了後、反応液に、酢酸エチル（約 10 ml）及び水（約 10 ml）を加え、分液し、有機層を飽和食塩水（約 10 ml）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

【0222】

減圧下、溶媒を留去後、得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）、無色油状物質（117 mg、0.284 mmol、75%）を得た。

【0223】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.33(3H, s), 1.66(3H, s), 1.78(1H, ddd, 4.0, 8.5, 15Hz), 2.51(1H, ddd, 3.4, 6.4, 15Hz), 3.31(1H, d, 10Hz), 3.54(1H, d, 10Hz), 3.80(2H, m), 4.13(1H, d, 5.3Hz), 4.43(1H, d, 12Hz), 4.52(1H, d, 12Hz), 4.55(1H, d, 12Hz), 4.65(1H, dd, 4.0, 5.3Hz), 4.77(1H, d, 12Hz), 5.77(1H, d, 4.0 Hz), 7.3 (10H, m).

FABMS(mNBA) : 415(M+H), $[\alpha]_D^{25} +57.4^\circ$ (0.91, メタノール).

(参考例 5)

3,5-ジ- α -ベンジル-4-ホルミル-1,2- α -イソプロピリデン- α -D-エリスロペン
トフラノース

窒素気流下、 -78°C に冷却した無水ジクロロメタン（200 ml）に、塩化オキサリル（6.02 ml、69.0 mmol）を加え、そこへ、無水ジクロロメタン（100 ml）に溶解したジメチルスルホキシド（7.87 ml、110 mmol）を滴下した。20分攪拌後、反応試薬液に無水ジクロロメタン（100 ml）に溶解した3,5-ジ- α -ベンジル-1,2- α -イソプロピリデン- α -D-エリスロペントフラノース（9210 mg、23.02 mmol）を滴下し、さらに、30分攪拌した。さらにまた、トリエチルアミン（28 ml、200 mmol）を加え、ゆっくり室温に戻した。反応液に水（約300 ml）を加え、分液し、有機層を水（約300 ml）、飽和食塩水（約300 ml）で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、シリカゲルクロマトグラフィー

ーにより精製し（ヘキサン：酢酸エチル＝5：1）、無色油状物質（8310 mg、20.88 mmol, 91%）を得た。

【0224】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.35(3H, s), 1.60(3H, s), 3.61(1H, d, 11Hz), 3.68(1H, d, 11Hz), 4.37(1H, d, 4.4Hz), 4.46(1H, d, 12Hz), 4.52(1H, d, 12Hz), 4.59(1H, d, 12Hz), 4.59(1H, dd, 3.4, 4.4Hz), 4.71(1H, d, 12Hz), 5.84(1H, d, 3.4Hz), 7.3 (10H, m), 9.91(1H, s). FABMS(mNBA) : 397(M-H), 421(M+Na), $[\alpha]_D +27.4^\circ$ (0.51, メタノール).

(参考例6)

3,5- ジ- α -ベンジル-4-ビニル-1,2- α -イソプロピリデン- α -D-エリスロペン
トフラノース

窒素気流下、参考例5で得られた化合物（8310 mg、20.88 mmol）を無水テトラヒドロフラン（300 ml）に溶解し、0℃に冷却した。そこへ、0.5M-ターベ試薬／トルエン溶液（44 ml、22 mmol）を滴下後、0℃で1時間攪拌した。

【0225】

反応終了後、ジエチルエーテル（300 ml）を加えた後、0.1N水酸化ナトリウム水溶液（20 ml）をゆっくり加えた。得られた析出物をセライトを用いて濾過し、濾取物をジエチルエーテル（約100 ml）で洗い、分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残渣をアルミナ（塩基性）クロマトグラフィーにより粗精製し（ジクロロメタン）、さらに、得られた粗精製物をシリカゲルクロマトグラフィーによりさらに精製し（ヘキサン：酢酸エチル＝8：1、その後、5：1）、無色油状物質（5600 mg、14.14 mmol, 68%）を得た。

【0226】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.28(3H, s), 1.52(3H, s), 3.31(1H, d, 11Hz), 3.34(1H, d, 11Hz), 4.25(1H, d, 4.9Hz), 4.40(1H, d, 12Hz), 4.52(1H, d, 12Hz), 4.57(1H, dd, 3.9, 4.9Hz), 4.59(1H, d, 12Hz), 4.76(1H, d, 12Hz), 5.25(1H, dd, 1.8, 11Hz), 5.52(1H, dd, 1.8, 18Hz), 5.76(1H, d, 3.9Hz), 6.20(1H, dd,

11, 18Hz), 7.3 (10H, m). FABMS(mNBA): 419(M+Na).

(参考例 7)

3,5-ジ-O-ベンジル-4-(ヒドロキシエチル)-1,2-O-イソプロピリデン- α -D-エリスロペントフラノース

窒素気流下、参考例 6 で得られた化合物 (5500 mg、13.89 mmol) を無水テトラヒドロフラン (200 ml) に溶解し、そこへ、0.5 M の 9-BBN (9-ボラビシクロ [3.3.1] ノナン) / テトラヒドロフラン溶液 (80 ml、40 mmol) を滴下し、室温で一晩攪拌した。

【0227】

反応液に泡が出なくなるまで水を加えた後、3 N 水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml) を加えた。さらに、30% 過酸化水素水 (30 ml) を、反応液が 30 乃至 50℃ になるようにゆっくり加え、その後 30 分攪拌した。

【0228】

反応終了後、反応混合物に、飽和食塩水 (約 200 ml) 及び酢酸エチル (約 200 ml) を加え、分液し、有機層を中性リン酸バッファー (約 200 ml)、次いで、飽和食塩水 (約 200 ml) で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1、その後、1:1)、無色油状物質 (5370 mg、12.97 mmol, 93%) を得た。

【0229】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.33(3H, s), 1.66(3H, s), 1.78(1H, ddd, 4.0, 8.5, 15Hz), 2.51(1H, ddd, 3.4, 6.4, 15Hz), 3.31(1H, d, 10Hz), 3.54(1H, d, 10Hz), 3.80(2H, m), 4.13(1H, d, 5.3Hz), 4.43(1H, d, 12Hz), 4.52(1H, d, 12Hz), 4.55(1H, d, 12Hz), 4.65(1H, dd, 4.0, 5.3Hz), 4.77(1H, d, 12Hz), 5.77(1H, d, 4.0 Hz), 7.3 (10H, m). FABMS(mNBA): 415(M+H), $[\alpha]_D^{+57.4^\circ}$ (0.91, メタノール).

(参考例 8)

3,5-ジ-O-ベンジル-4-(p-トルエンシルホニルオキシエチル)-1,2-O-イソプロピリデン- α -D-エリスロペントフラノース

窒素気流下、トルエン共沸した参考例4で得られた化合物(1035mg、2.5mmol)を無水ジクロロメタン(35ml)に溶解し、0℃に冷却した。そこへ、トリエチルアミン(1.8ml、13mmol)、ジメチルアミノピリジン(30mg、0.25mmol)、塩化p-トルエンスルホン(858mg、4.5mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。

【0230】

反応終了後、反応液に炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(約100ml)を加え、分液し、有機層を、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(約100ml)、飽和食塩水(約100ml)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

【0231】

減圧下、溶媒を留去後、得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し(ヘキサン：酢酸エチル=3：1)、無色油状物質(1340mg、2.6mmol, 94%)を得た。

【0232】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.33(3H, s), 1.49(3H, s), 1.99(1H, dt, 7.6 and 15 Hz), 2.47(3H, s), 2.60(1H, ddd, 5.7, 7.6, 15Hz), 3.28(1H, d, 10Hz), 3.45(1H, d, 10Hz), 4.11(1H, d, 5.3Hz), 4.32(2H, m), 4.42(1H, d, 12Hz), 4.50(1H, d, 12Hz), 4.54(1H, d, 12Hz), 4.62(1H, dd, 4.0, 5.2Hz), 4.76(1H, d, 12Hz), 5.74(1H, d, 4.0 Hz), 7.3 (12H, m), 7.78(2H, d, 8.3Hz).

(参考例9)

1,2-ジ-O-アセチル-3,5-ジ-O-ベンジル-4-(p-トルエンスルホンオキシエチル)- α -D-エリスロペントフラノース

参考例8で得られた化合物1340mg (2.36mmol)を酢酸15mlに溶解し、無水酢酸1.88ml (20mmol)、濃硫酸0.01mlを加え、室温で1時間攪拌した。反応液を氷冷水60mlにあげ、さらに30分攪拌した。飽和食塩水(約100ml)、酢酸エチル(約100ml)を加え、有機層を中性リン酸バッファー、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウム無水物で乾燥した。溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し(ヘキサン：酢酸エチル = 2：1)、

無色油状物質 1290mg (2.11mmol, 89%) を得た。

【0233】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.86(3H, s), 2.05(3H, s), 2.08(1H, m), 2.18(1H, m), 2.42(3H, s), 3.30(1H, d, 10Hz), 3.33(1H, d, 10Hz), 4.23(1H, d, 5.1Hz), 4.24(2H, m), 4.42(2H, s), 4.45(1H, d, 12Hz), 4.55(1H, d, 12Hz), 5.28(1H, d, 5.1Hz), 6.01(1H, s), 7.3 (12H, m), 7.73(2H, d, 8.3Hz).

(参考例 10)

2'-O-アセチル-3',5'-ジ-O-ベンジル-4'-p-トルエンスルホンニルオキシエチルチミン

窒素気流下、室温で参考例 9 で得られた化合物 (650mg、1.06mmol) を無水 1, 2-ジクロロエタン (15ml) に溶解し、そこに、前記の文献 (H. Vorbruggen, K. Krolkiewicz and B. Bennua, Chem. Ber., 114, 1234-1255 (1981)) に従って調製したトリメチルシリル化チミン (500mg、約 2mmol) を加えた。さらに、そこへ、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル (0.36ml、2mmol) を滴下し、50℃で一時間攪拌した。

【0234】

反応終了後、反応液に炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (約 50ml) を加え、セライトを用いてろ過し、濾液にジクロロメタン (約 50ml) を加え、有機層を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (約 50ml)、飽和食塩水 (約 50ml) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し (ヘキサン: 酢酸エチル = 1.2 : 1)、アモルファス状無色物質 (432mg、0.64mmol、60%) を得た。

【0235】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.52(3H, d, 0.9Hz), 1.94(1H, dt, 7.5 and 15Hz), 2.06(3H, s), 2.23(1H, dt, 6.0 and 15Hz), 2.42(3H, s), 3.38(1H, d, 10Hz), 3.67(1H, d, 10Hz), 4.17(2H, m), 4.36(1H, d, 6.0Hz), 4.41(1H, d, 12Hz), 4.44(1H, d, 12Hz), 4.48(1H, d, 12Hz), 4.58(1H, d, 12Hz), 5.39(1H, dd, 5.1 and

6.0Hz), 6.04(1H, d, 5.1Hz), 7.3 (12H, m), 7.73(2H, dt, 1.8 and 8.3Hz), 8.18(1H, s).

(参考例 1 1)

2'-O-アセチル-3',5'-ジ-O-ベンジル-4'-p-トルエンスルホンオキシエチル)-4-N-ベンゾイルシチジン

参考例 9 で得られた化合物 (383 mg、0.626 mmol) を、無水 1,2-ジクロロエタン (4 ml) に溶解した。そこへ、前記の文献 (H. Vorbruggen, K. Krolukiewicz and B. Bennua, Chem. Ber., 114, 1234-1255 (1981)) に従って調製したトリメチルシリル化ベンゾイルシトシン (300 mg、約 1.0 mmol) を加え、0℃に冷却し、さらに、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル (0.18 ml、0.995 mmol) を加え、その後、50℃で 1 時間攪拌した。反応液を、室温に戻し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (約 10 ml) を加えた。

【0236】

反応終了後、反応混合物に塩化メチレン (約 20 ml) を加えて、攪拌し、析出した白色不溶物をセライトを用いて濾過した。得られた濾液から有機層を分離し、有機層を飽和食塩水 (約 20 ml) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、無色アモルファス状物質 (397 mg、83%) を得た。

【0237】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 8.70(1H, br), 8.18(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.87(2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.72(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.61-7.57(1H, m), 7.51-7.48(2H, m), 7.43-7.21(13H, m), 6.02(1H, d, $J=2.9\text{Hz}$), 5.40(1H, dd, $J=5.8, 2.9\text{Hz}$), 4.57(1H, d, $J=11\text{Hz}$), 4.39(1H, d, $J=11\text{Hz}$), 4.32-4.28(3H, m), 4.19-4.16(2H, m), 3.69(1H, d, $J=10.5\text{Hz}$), 3.31(1H, d, $J=10.5\text{Hz}$), 2.40(3H, s), 2.30-2.23(1H, m), 2.06(3H, s), 1.95-1.89(1H, m)

(参考例 1 2)

2'-O-アセチル-3',5'-ジ-O-ベンジル-4'-p-トルエンスルホンオキシエチル

-6-N-ベンゾイルアデノシン

窒素気流下、室温で、実施例 9 で得られた化合物 (600 mg、0.98 mmol) を、無水 1,2-ジクロロエタン (15 ml) に溶解し、そこに、前記の文献 (H. Vorbruggen, K. Krolukiewicz and B. Bennua, Chem. Ber., 114, 1234-1255 (1981)) に従って調製したトリメチルシリル化ベンゾイルアデニン (500 mg、約 2 mmol) を加えた。得られた反応液に、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル (0.36 ml、2 mmol) を滴下後、50℃で4時間攪拌した。

【0238】

反応終了後、反応液に炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (約 50 ml) を加え、さらにジクロロメタン (約 50 ml) を加えて、分液し、有機層を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (約 50 ml)、次いで、飽和食塩水 (約 50 ml) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去後、得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し (ジクロロメタン：メタノール = 50 : 1)、アモルファス状無色物質 (405 mg、0.51 mmol, 52%) を得た。

【0239】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.0(1H, m), 2.06(3H, s), 2.32(1H, dt, 6.0 and 15Hz), 2.40(3H, s), 3.36(1H, d, 10Hz), 3.58(1H, d, 10Hz), 4.22(2H, m), 4.39(1H, d, 12Hz), 4.45(1H, d, 12Hz), 4.47(1H, d, 12Hz), 4.59(1H, d, 12Hz), 4.62(1H, d, 5.6Hz), 5.94(1H, dd, 4.5 and 5.6Hz), 6.21(1H, d, 4.5Hz), 7.2-7.3 (12H, m), 7.54(2H, m), 7.62(1H, dt, 1.2 and 6.2Hz), 7.72(2H, d, 8.3Hz), 8.02(2H, m), 8.21(1H, s), 8.75(1H, s), 8.97(1H, brs).

【0240】

【発明の効果】

本発明の新規なヌクレオシド類縁体は、優れたアンチセンス又はアンチジーン活性を有し、かつ、生体内で安定な非天然型の修飾オリゴヌクレオチドを製造するための中間体として有用である。

【書類名】 要約書

【要約】

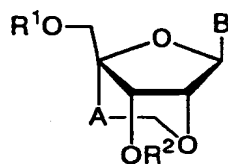
【課題】

優れたアンチセンス又はアンチジーン活性を有し、かつ、生体内で安定な、非天然型の修飾オリゴヌクレオチドを製造するための中間体を提供することを目的とする。

【解決手段】

一般式

【化 1】



(1)

R¹及びR²は、同一又は異なって、水素原子又は保護基を示し、

Aは、炭素数 1 乃至 4 個のアルキレン基を示し、

Bは、下記α群から選択される置換基を有していてもよいプリン-9-イル又は2-オキソー-1, 2-ジヒドロピリミジン-1-イル基を示す。]で表わされる化合物。

(α群)

保護されていてもよい水酸基、炭素数 1 乃至 4 個のアルコキシ基、保護されていてもよいメルカプト基、炭素数 1 乃至 4 個のアルキルチオ基、炭素数 1 乃至 4 個のアルコキシ基、保護されていてもよいアミノ基、炭素数 1 乃至 4 個のアルキル基で置換されていてもよいモノ若しくはジアルキルアミノ基、炭素数 1 乃至 4 個のアルキル基、ハロゲン原子。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	平成11年 特許願 第033863号
受付番号	59900120071
書類名	特許願
担当官	第六担当上席 0095
作成日	平成11年 2月16日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成11年 2月12日
-------	-------------

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0 0 0 0 0 1 8 5 6]

1. 変更年月日 1 9 9 0 年 8 月 1 5 日
[変更理由] 新規登録
住 所 東京都中央区日本橋本町 3 丁目 5 番 1 号
氏 名 三共株式会社